Hoffmann - Rockstroh - Kamps

HIV.NET 2007

www.hiv.net

Steinhäuser Verlag

HIV.NET wird unterstützt von
Pfizer
Boehringer-Ingelheim
Abbott
Tibotec
Gilead

Mit Texten von

Dirk Albrecht – Borstel
Marcus Altfeld – Boston
Philip Aries – Hamburg
Georg Behrens – Hannover
Thomas Buhk – Hamburg
Christian Eggers – Linz
Gerd Fätkenheuer – Köln
Georg Friese – Gießen
Ardeschir Ghofrani – Gießen
Christian Hoffmann – Hamburg
Heinz-August Horst – Kiel
Bernd Sebastian Kamps – Paris / Cagliari
Stephen Korsman – Tygerberg / Umtata
Christoph Lange – Borstel
Thore Lorenzen – Hamburg
Stefan Mauss – Düsseldorf
Christoph Mayr – Berlin
Leonie Meemken – Hamburg
Oliver Mittermeier – Hamburg
Till Neumann – Essen
Tim Niehues – Düsseldorf
Falk Ochsendorf – Frankfurt
Andreas Plettenberg – Hamburg
Wolfgang Preiser – Tygerberg / Frankfurt
Ansgar Rieke – Koblenz
Thorsten Rosenkranz – Hamburg
Andrea Rubbert – Köln
Bernhard Schaaf – Lübeck
Christiane Schieferstein – Heidelberg
Reinhold E. Schmidt – Hannover
Helmut Schöfer – Frankfurt
Ulrike Sonnenberg-Schwan – München
Albrecht Stoehr – Hamburg
Matthias Stoll – Hannover
Susanne Tabrizian – Hamburg
Mechthild Vocks-Hauck – Berlin
Bruce D. Walker – Boston
Ulrich A. Walker – Freiburg
Jan-Christian Wasmuth – Bonn
Thomas Weitzel – Berlin
Eva Wolf – München

HIV.NET 2007

www.hiv.net

Herausgegeben von

Christian Hoffmann
Jürgen K. Rockstroh
Bernd Sebastian Kamps

Steinhäuser Verlag

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Hoffmann

ab 1. Juli 2007:
Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg (ICH)
Grindelallee 35
20146 Hamburg
Tel.: 040 413 2420
www.hiv.net

Prof. Dr. med. Jürgen K. Rockstroh

Immunologische Ambulanz
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Sigmund-Freudstr. 25
53105 Bonn

Dr. med. Bernd Sebastian Kamps

75009 Paris
Postadresse: Amedeo Flying Publisher, 42399 Wuppertal
www.bsk1.com

Wichtiger Hinweis für die Leser:

Hinweise zu Dosierung und Applikationsform wurden nach bestem Wissen und mit großer Sorgfalt überprüft. Es kann jedoch weder die HIV.NET-Redaktion noch der Steinhäuser-Verlag eine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Jeder Leser ist angehalten, durch Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate festzustellen, ob die dort gegebenen Empfehlungen – insbesondere auch hinsichtlich möglicher Kontraindikationen – gegenüber den Angaben in diesem Buch abweicht. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Für Hinweise und Änderungsvorschläge zu unseren eigenen Angaben sind wir dankbar.
Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist als Ganzes und in Teilen urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Weiterverarbeitung in elektronischen Systemen ist den engen Grenzen des Urheberrechts entsprechend unzulässig und strafrechtlich verfolgbar.

© 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 by Hoffmann & Kamps

Steinhäuser Verlag
D – 42399 Wuppertal-Beyenburg
Printed in Germany
ISBN: 3-924774-56-0 – ISBN-13: 978-3-924774-56-1

Umschlaggestaltung: Attilio Baghino, www.a4w.it
Druck: Druckhaus Süd GmbH & Co. KG, 50968 Köln, Tel.: 0221/387238
Email: info@druckhaus-sued.de

Vorwort zur 2007er Auflage

Zum ersten Mal wird das Buch dünner. Wir haben alle Autoren gebeten, ihre Texte um 10 % zu verdichten. Erstens spart dies den Lesern Zeit, zweitens tut einem Text nichts so gut wie ein sorgfältiges Zusammenstreichen auf die Kerninhalte und drittens wird Platz geschaffen für Neues.

Und Neues gibt es wieder eine Menge. Wird 2007 in der Rückschau eines Tages als ein Jahr des Umbruchs gesehen werden? Gleich drei neue Substanzen werden eingeführt, darunter zwei aus völlig neuen Medikamentenklassen – der Korezeptor-Antagonist Maraviroc und der Integrasehemmer Raltegravir. Therapieziele auch bei intensiv vorbehandelten Patienten können und müssen neu definiert werden, aber auch bei unbehandelten Patienten wird die Auswahl immer größer. Deshalb werden die alten zentralen Fragen der HIV-Therapie aufs Neue gestellt: Wie beginnen? Früher beginnen? Wann umstellen? Welchen Wert haben Therapiepausen? – und viele andere mehr. Manche Behandler werden die Therapie wieder offensiver und selbstbewusster angehen als in den vergangenen Jahren.

Die HIV-Infektion ist 25 Jahre nach der Entdeckung dauerhaft kontrollierbar geworden. Wird sie in den nächsten 25 Jahren heilbar sein? Auch wenn sie noch in weiter Ferne scheint: über Heilung darf zumindest wieder geredet werden.

Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstroh, Bernd Sebastian Kamps

Hamburg, Bonn, Paris – Mai 2007

Vorwort zur 2003er Auflage

Wohl kaum ein Gebiet der Medizin hat jemals eine ähnlich stürmische Entwicklung durchgemacht wie die Therapie der HIV-Infektion. Zwischen der Entdeckung des Erregers und den ersten wirksamen Therapien vergingen nur wenig mehr als zehn Jahre! Allerdings ist auch kaum ein Gebiet derart schnellen Moden und kurzlebigen Trends unterworfen. Was heute noch Gesetz zu sein scheint, ist morgen oft schon überholt. Dennoch darf therapeutische Freiheit nicht mit Beliebigkeit verwechselt werden. Mit diesem Buch wird das medizinische Wissen vermittelt, das heute, zwischen Dezember 2002 und Januar 2003, aktuell ist.

Dieses Buch richtet sich dabei vor allem an Ärztinnen und Ärzte, aber auch an andere Berufe, die mit HIV-infizierten Menschen arbeiten. Die praktische Anwendung wurde ganz bewusst in den Mittelpunkt gestellt – man soll mit dem Buch in Praxis und Klinik konkret arbeiten können, ohne noch woanders nachschlagen zu müssen. Ein Buch muss reichen! Namhafte HIV-Experten haben mitgewirkt, entweder mit eigenen Artikeln oder im Hintergrund als Berater.

Weil sich die HIV-Medizin so schnell wandelt, wird es allerdings rasch neue Auflagen geben müssen. Auch dieses Buch wird sich mindestens jährlich erneuern! Entscheidende Änderungen sind vorab unter der Website www.hiv.net jederzeit kostenlos aufrufbar.

Christian Hoffmann, Bernd Sebastian Kamps

Hamburg/Kiel, Paris/Cagliari, Januar 2003

Danksagung

Wir möchten uns sehr herzlich bedanken bei allen, die uns in den letzten Monaten wieder zahlreiche wichtige Anregungen, Kommentare und Korrekturen zukommen ließen.

Dank auch an Frau Annette Schersch (Friesenapotheke Kiel) für die Berechnung der Medikamentenpreise.

Mitarbeiterverzeichnis

Dr. med. Dirk Albrecht
Medizinische Klinik
Forschungszentrum Borstel
Parkallee 1-40
23845 Borstel
Tel: 04537-188 312 (Zentrale)
Fax: 04537-188 313

Dr. med. Marcus Altfeld
Partners AIDS Research Center
Massachusetts General Hospital
Bldg. 149, 13th Street, 5th floor
Charlestown, MA 02129
Tel: 001-617-724-2461
Fax: 001-617-726-5411
MAltfeld@partners.org

Dr. med. Sven Philip Aries
Mörkenstraße 47
22767 Hamburg
Tel: 040-3903534
Fax: 040-3903948
p.aries@pneumologie-im-struenseehaus.de

Prof. Dr. med. Georg Behrens
Abteilung Klinische Immunologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str.1
30625 Hannover
Tel: 0511-532-5713
Fax: 0511-532-5324

Dr. med. Thomas Buhk
Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg (ICH)
Grindelallee 35
20146 Hamburg
Tel: 040-4132 420
thomasbuhk@netscape.net

Univ.-Doz. Dr. med. Christian Eggers
Abteilung Neurologie I mit stroke unit
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Seilerstätte 2
4021 Linz, Österreich
Tel: 0043-732-7897-25300, -25301
Fax: 0043-732-7897-25399
Christian.Eggers@bblinz.at

Prof. Dr. med. Gerd Fätkenheuer
Klinik I für Innere Medizin
Universitätsklinikum Köln
Joseph- Stelzmann- Str. 9
50924 Köln
Tel: 0221-478 4886
Fax: 0221-478 3424
g.faetkenheuer@uni-koeln.de

Dr. med. Georg Friese
Internist/Infektiologe
Hausärztlich internistische Gemeinschaftspraxis
Schwerpunktpraxis HIV/Infektiologie
Walltorstr. 18
35390 Giessen
Tel: 0641-35040
Fax:0641-32607

Dr. med. Ardeschir Ghofrani
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Giessen
Klinikstrasse 36
35392 Giessen
Tel: 0641-99 42 421
Fax: 0641-99 42 419

Prof. Dr. med. Heinz-August Horst
II. Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Kiel im Städtischen Krankenhaus
Chemnitzstraße 33
24116 Kiel
Tel: 0431-1697 1207
Fax: 0431-1697 1273

Dr. Stephen Korsman
Nelson Mandela Tertiary Laboratory
PO Box 7373, Myezo Spar, Umtata,
5099, South Africa
Phone: +27 47 502 4884
Fax: +27 47 502 4051
stephen.korsman@nhls.ac.za
skorsman@theotokos.co.za

PD Dr. med. Dipl.-Biol. Christoph Lange
Medizinische Klinik des Forschungszentrums Borstel
Parkallee 35
23845 Borstel
Tel: 04537-188 332
Fax: 04537-188 313
clange@fz-borstel.de

Thore Lorenzen
ifi-Institut für interdisziplinäre Infektiologie und Immunologie
Lohmühlenstrasse 5
20099 Hamburg
Tel: 040-181885 3780
Fax: 040-181885 3788
lorenzen@ifi-infektiologie.de

Dr. med. Stefan Mauss
Gemeinschaftspraxis für HIV und Hepatogastroenterologie
Grafenberger Allee 128a
40237 Düsseldorf
Tel: 0211-2395520
Fax: 0211-23955210

Dr. med. Christoph Mayr
MVZ Ärzteforum Seestrasse
Gemeinschaftspraxis HIV/AIDS und Hepatitiden, Hämatologie und Onkologie
Seestrasse 64
13347 Berlin
Tel: 030-455095 0
Fax: 030-455095 25

Leonie Meemken
ifi-Institut für interdisziplinäre Infektiologie und Immunologie
Lohmühlenstrasse 5
20099 Hamburg
Tel: 040-181885 3796
meemken@ifi-infektiologie.de

Dr. med. Oliver Mittermeier
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie
Asklepios Westklinikum Hamburg
Suurheid 20
22559 Hamburg
O.Mittermeier@t-online.de

Dr. med. Till Neumann
Universitätsklinikum Essen
Klinik für Kardiologie
Westdeutsches Herzzentrum Essen
Zentrum für Innere Medizin
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Tel: 0201-723 4878
Fax: 0201-723 5401
till.neumann@uni-essen.de

PD Dr. med. Tim Niehues
Klinik für Kinder-Onkologie, –Hämatologie und –Immunologie
Ambulanz für Pädiatrische Immunologie und Rheumatologie
Heinrich Heine Universität
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Tel: 0211-811 7647
Fax: 0211-811 6539
niehues@uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. Falk Ochsendorf
Zentrum der Dermatologie und Venerologie
Klinikum der J.W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel: 069-6301 6819
Ochsendorf@em.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. med. Andreas Plettenberg
ifi-Institut für interdisziplinäre Infektiologie und Immunologie
Lohmühlenstrasse 5
20099 Hamburg
Tel: 040-181885 3780

Prof. Dr. med. Wolfgang Preiser
Division of Medical Virology
Faculty of Health Sciences, University of Stellenbosch /
National Health Laboratory Service NHLS Tygerberg
PO Box 19063, Tygerberg 7505
Südafrika
Tel: +27-21 938 9353
Fax: +27-21 938 9361
preiser@sun.ac.za

Dr. med. Ansgar Rieke
Klinikum Kemperhof Koblenz
II. Med. Klinik
Immunologische Ambulanz
Koblenzer Str. 115-155
56065 Koblenz
Tel: 0261-499 2691
Fax: 0261-499 2690
ansgar.rieke@gemeinschaftsklinikum.de

Dr. med. Thorsten Rosenkranz
Neurologische Abteilung
Allgemeines Krankenhaus
St. Georg
Lohmühlenstraße 5
20099 Hamburg
Tel: 040-181885 2241
Fax: 040-181885 2971
TRosenkranz@t-online.de

PD Dr. med. Andrea Rubbert
Medizinische Klinik I
Universitätsklinik Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln
Tel: 0221-478 5623
Fax: 0221-478 6459

PD Dr. med. Bernhard Schaaf
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Medizinische Klinik III
Pneumologie/Infektiologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Tel: 0451-500 2344
Fax: 0451-500 6558
schaaf@uni-luebeck.de

Dr. med. Christiane Schieferstein
Medizinische Klinik II
Uniklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel: 069-6301-0
schieferstein@wildmail.com

Prof. Dr. med. Reinhold Schmidt
Abteilung Klinische Immunologie
Zentrum Innere Medizin der
Medizinischen Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel: 0511-532-6656
Fax: 0511-532-9067
Schmidt.Reinhold.Ernst@MH-Hannover.de

Prof. Dr. med. Helmut Schöfer
Zentrum der Dermatologie und Venerologie
Klinikum der J.W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel: 069-6301 6833
Schoefer@em.uni-frankfurt.de

Ulrike Sonnenberg-Schwan, Dipl. Psych.
Wasserturmstr. 20
81827 München
Tel: 089-43766972
ulrike.sonnenberg-schwan@t-online.de

Dr. med. Albrecht Stoehr
ifi-Institut für interdisziplinäre Infektiologie und Immunologie
Lohmühlenstrasse 5
20099 Hamburg
Tel: 040-181885 3780
Fax: 040-181885 3788

Prof. Dr. med. Matthias Stoll
Abt. Klinische Immunologie
Zentrum Innere Medizin der
Medizinischen Hochschule
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel: 0511-532 3637
Fax: 0511-532 5324
stoll.matthias@mh-hannover.de

Dr. med. Susanne Tabrizian
Abt. für Psychiatrie und Psychotherapie
Asklepios Westklinikum Hamburg
Suurheid 20
22559 Hamburg

Dr. med. Mechthild Vocks-Hauck
KIK Berlin-Kuratorium für Immunschwäche bei Kindern
Friedbergstr. 29
14057 Berlin
Tel + Fax: 030-3247421
kik@bln.de

Prof. Dr. Bruce D. Walker
Partners AIDS Research Center
Massachusetts General Hospital
Bldg. 149, 13th Street, 5th floor
Charlestown, MA 02129, USA
Tel: 001-617 724 8332
Fax: 001-617 726 4691
bwalker@helix.mgh.harvard.edu

Prof. Dr. med. Ulrich A. Walker
Medizinische Universitätsklinik
Abt. für Rheumatologie und Klinische Immunologie
Hugstetterstrasse 55
79106 Freiburg
Tel: Tel: 0761-2703639
ulrich.walker@klinikum.uni-freiburg.de

PD Dr. med. Jan-Christian Wasmuth
Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel: 0228-287 16558
Fax: 0228-7 15034
j-c.wasmuth@uni-bonn.de

Dr. med. Thomas Weitzel
Institut für Tropenmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Spandauer Damm 130
14050 Berlin
Tel: 030-30116 816
Fax: 030-30116 888
thomas.weitzel@charite.de

Eva Wolf, Dipl. Phys., M.P.H.
MUC Research GmbH
Karlsplatz 8
80335 München
Tel: 089-558 70 30
Fax: 089-550 39 41
eva.wolf@mucresearch.de

Teil 1

Grundlagen

1. Einleitung 27
Die Epidemie 27
Übertragungswege 29
Seltene oder nicht taugliche Übertragungswege 31
Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion 33
CDC-Klassifikation 35
Epidemiologie 37
Fazit 43
Literatur 44
2. Der HIV-Test 47
Wie testen? 47
HIV-Antikörper-Diagnostik 47
Die „diagnostische Lücke“ 54
HIV-Nukleinsäure-Nachweis 55
Testergebnisse 56
Sonderfall: Neugeborene HIV-infizierter Mütter 57
Sonderfall: berufliche HIV-Exposition (siehe auch PEP-Kapitel) 58
Meldepflicht 59
Was ist in der Praxis zu beachten? 59
Internetadressen zur HIV-Testung 60
Literatur 61
3. Pathophysiologie der HIV-Infektion 63
Einleitung 63
HIV und das Immunsystem 74
Literatur 83
4. Die akute HIV-1-Infektion 87
Einleitung 87
Immunologische und virologische Ereignisse 87
Klinik 88
Diagnostik 89
Therapie 91
Literatur 92

Teil 2

HAART

5. Antiretrovirale Therapie 95
1. Historie 95
2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht 99
3. ART 2007/2008: Hinterm Horizont geht's weiter 129
4. Therapieziele 159
5. Wann mit HAART anfangen? 174
6. Mit welcher HAART anfangen? 187
7. Wann eine HAART umstellen? 206
8. Womit eine HAART umstellen? 214
9. Salvage-Therapie 220
10. Wann die HAART unterbrechen? 231
11. Monitoring 242
12. Kosten, Prävention, Compliance 254
6. Management von Nebenwirkungen 265
Gastrointestinale Beschwerden 265
Übelkeit und Erbrechen 266
Diarrhoe 266
Hepatotoxizität 268
Pankreatitis 270
Nierenkomplikationen 271
Neurologische Nebenwirkungen 272
ZNS-Störungen 273
Knochenstoffwechsel 274
Allergien 275
Hämatologische Veränderungen 277
Laktatazidose 278
Spezielle Nebenwirkungen einzelner Medikamente 279
7. Das Lipodystrophie-Syndrom 285
Einleitung 285
Klinik 285
HAART, Lipodystrophie, kardiovaskuläres Risiko 287
Pathogenese 289
Diagnostik 291
Therapie 292
Literatur 296

8. Mitochondriale Toxizität 299
Einleitung 299
Pathogenese der mitochondrialen Toxizität 299
Klinisches Spektrum 300
Monitoring und Diagnose 303
Therapie, Prophylaxe mitochondrialer Toxizität 304
Literatur 307
9. Resistenzen 309
Methoden der Resistenzbestimmung 309
Grundlagen 312
Interpretation genotypischer Resistenzprofile 316
Zusammenfassung 325
Resistenz-Tabellen 327
10. Schwangerschaft und HIV 335
Einleitung 335
HIV-Therapie in der Schwangerschaft 335
Therapiemonitoring 337
11. Antiretrovirale Therapie bei Kindern 349
Charakteristika der HIV-Infektion im Kindesalter 349
Diagnose der HIV-Infektion 352
Indikation zur antiretroviralen Therapie 353
Therapievoraussetzungen 355
Therapiestrategie 356
Substanzklassen 357
Interaktionen 361
Beurteilung der Therapieeffektivität 361
Therapieversagen und Therapieumstellung 361
Supportive Therapie und Prophylaxen 362
Zusammenfassung 364
Literatur 364

Teil 3

AIDS

12. Opportunistische Infektionen (OI) 369
OI in der HAART-Ära 369
Pneumocystis-Pneumonie (PCP) 371
Zerebrale Toxoplasmose 378
CMV-Retinitis 383
Candidosen 388
Tuberkulose 391
Atypische Mykobakteriose (MAC) 405
Herpes simplex 409
Herpes zoster 411
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie 413
Bakterielle Pneumonien 417
Kryptosporidien 420
Kryptokokken 423
Salmonellen-Septikämie 427
"Immunrekonstitutionssyndrom" (IRIS) 429
Wasting-Syndrom 434
Seltene OI 437
13. Kaposi-Sarkom 447
Aktuelles zur Ätiopathogenese und Übertragung 447
Klinik und Diagnostik 448
Prognose und Stadieneinteilung 449
Therapie 450
Lokaltherapie 451
Chemotherapie 452
Immuntherapie 453
Neue Therapeutika zur Behandlung des KS 454
Verlaufskontrollen/Nachsorge 455
Literatur 455
14. Maligne Lymphome 457
Systemische Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) 458
Primäre ZNS Lymphome 468
Morbus Hodgkin (MH, Hodgkin's Disease) 471
Multizentrischer Morbus Castleman (MCD) 474

15. Nicht-AIDS-definierende Malignome 477
Analkarzinom 477
Hodentumore 479
Bronchialkarzinome 480
Literatur 481

Teil 4

HIV-Medizin praktisch

16. Checkliste: Der neue HIV-Patient 485
Das Erstgespräch 485
Das Labor 486
Die Untersuchungen 486
17. Symptomorientierte Medizin 489
18. Impfungen bei HIV-Patienten 497
Praktisches Vorgehen 499
Impfungen im Einzelnen 499
19. HIV und Reisen 509
Reisevorbereitung 509
Antiretrovirale Therapie 509
Allgemeine Vorsorgemaßnahmen 509
Impfungen 510
Malariaprophylaxe 510
Einreisebestimmungen und Krankenversicherung 511
Spezielle Risiken 512
Medizinische Probleme nach der Reise 514

Teil 5

Spezielle Probleme der HIV-Medizin

20. HIV und HBV/HCV-Koinfektionen 519
HIV und HCV–Koinfektion 519
HIV und HBV–Koinfektion 531
21. GBV-C-Infektion 539
Ist GBV-C ein freundliches Virus? 539
Wie soll man mit GBV-C umgehen? 541
Literatur 543
22. HIV und Niere 545
Nephroprotektion 545
Klinik und Diagnose einer Nephropathie 545
Routinetests auf Nierenschäden 546
HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN) 547
Postinfektiöse Glomerulonephritiden 548
Therapieprinzipien bei einer Glomerulonephritis 548
Medikamentös-toxische Nierenschäden 549
Dosierung von HAART bei Niereninsuffizienz 551
OIs und Niereninsuffizienz 553
Literatur 554
23. Organtransplantation bei HIV-Infektion 557
Literatur 561
24. HIV-assoziierte Haut- und Schleimhauterkrankungen 563
Allgemeiner Teil 563
Spezieller Teil 567
Literatur 579
25. HIV und sexuell übertragbare Erkrankungen (STDs) 585
Syphilis 585
Gonorrhoe (Tripper) 587
Chlamydien, Lymphogranuloma venerum 588
Ulcus molle (Weicher Schanker) 589
Condylomata acuminata 590

26. HIV und Herzerkrankungen 593
Koronare Herzerkrankung (KHK) 593
Chronische Herzinsuffizienz 594
Perikarderguss 596
Herzrhythmusstörungen 597
Herzklappenerkrankungen 597
Weitere kardiale Komplikationen 598
Literatur 598
27. HIV-assoziierter pulmonaler Hypertonus 601
Ätiologie, Pathogenese, Klassifikation 601
Diagnostik 602
Therapie 603
Literatur und Internet-Adressen 607
28. HIV und Lungenerkrankungen 609
Anamnese 609
Pulmonale Komplikationen 611
Literatur 613
29. HIV-assoziierte Thrombozytopenie 615
Klinik 615
Diagnose 615
Therapie 616
30. HIV-Enzephalopathie und HIV-assoziierte Myelopathie 621
HIV-Enzephalopathie 621
HIV-Myelopathie 625
31. Neuromuskuläre Erkrankungen 629
Polyneuropathien und Polyradikulitiden 629
Myopathien 637
Literatur 638
32. HIV und psychiatrische Erkrankungen 639
Depression 639
Psychotische Störungen 644
Therapie psychiatrischer Akutsituationen 646
Einsichtsfähigkeit und Einwilligungsfähigkeit 647
Literatur 648

33. Sexuelle Dysfunktion bei HIV/AIDS 649
Allgemeines 649
Begriffsdefinition 649
Ätiologie der sexuellen Dysfunktion bei HIV/AIDS 649
Studienlage 651
Diagnose 651
Therapie der sexuellen Dysfunktion 652
34. HIV und Kinderwunsch 655
Einleitung 655
Erstberatung 656
Zusammenfassung und Ausblick 660
Adressen 661
35. Postexpositionsprophylaxe (PEP) 663
Übertragungswege 663
Infektionswahrscheinlichkeit 663
Wirksamkeit und Grenzen einer PEP 664
Wann besteht eine PEP-Indikation? 665
Risiken einer PEP 665
Sofortmaßnahmen 666
Einleitung einer PEP 667
Vorgehen im Verlauf einer PEP 669
Literatur 669

Teil 6

Medikamente

36. Medikamentenprofile 673
3TC (Lamivudin) 673
Abacavir 674
Aciclovir 675
Amphotericin B 675
Amprenavir 677
Atazanavir 677
Atovaquon 678
Atripla® 679
Azithromycin 680
AZT (Zidovudin) 680
Cidofovir 682

Clarithromycin....683
Clindamycin....684
Combivir®....684
Cotrimoxazol....685
D4T (Stavudin)....685
Dapson....686
Darunavir (TMC-114)....687
Daunorubicin, liposomal....688
DDC (Zalcitabin)....689
DDI (Didanosin)....689
Delavirdin....690
Doxorubicin (liposomal)....690
Efavirenz....691
Emtricitabin (FTC)....692
Erythropoetin....693
Ethambutol....694
Etravirin (TMC-125)....695
Fosamprenavir....696
Fluconazol....697
Foscarnet....698
Ganciclovir....698
G-CSF....699
Indinavir....700
Interferon alpha 2a/2b....701
Interleukin-2....702
Isoniazid....703
Itraconazol....704
Kivexa® (USA: Epzicom®)....705
Lopinavir....705
Maraviroc....707
Nelfinavir....708
Nevirapin....709
Pentamidin....711
Pyrimethamin....712
Raltegravir (MK-0518)....712
Ribavirin....713
Rifabutin....714
Rifampicin....716
Ritonavir....717

Saquinavir 718
Sulfadiazin 719
T-20 (Enfuvirtide) 720
Tenofovir 721
Tipranavir 722
Trizivir® 724
Truvada® 724
Valganciclovir 725
Voriconazol 726
37. Medikamenten-Interaktionen 729
Teil 1: ART + ART 730
Teil 2: ART + Begleitmedikation 746

Abkürzungen

AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome
AIN – anale intraepitheliale Neoplasie
ART – antiretrovirale Therapie
AUC – Area under the Curve
BAL – bronchoalevoläre Lavage
BGA – Blutgasanalyse
BMI – Body Mass Index
CDC – Centers for Disease Control and Prevention
CMV – Cytomegalievirus
CROI – Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
CT – Computertomographie
CTL – zytotoxische T-Zellen
DD – Differentialdiagnose
DEXA – Dual Energy X-ray Absorptiometry
DNA – Desoxyribonukleinsäure
EAP – Expanded Access Program
EBV – Epstein-Barr-Virus
ED – erektile Dysfunktion
ELISA – Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
ELISPOT – Enzyme Linked Immuno Spot Assay
EMEA – Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
FDA – Food and Drug Administration (US-Arzneimittelzulassungsbehörde)
FDC – follikulär dendritische Zellen
G-CSF – Granulocyte Colony-stimulating Factor
GFR – glomeruläre Filtrationsrate
HAART – Highly active antiretroviral therapy
HbsAG – Hepatitis B-Surface-Antigen
HBV – Hepatitis B-Virus
HCC – hepatozelluläres Karzinom
HCV – Hepatitis C-Virus
HDL – High-density Lipoprotein
HHV-8 – humanes Herpesvirus 8
HIV – humanes Immunschwäche Virus
HIVAN – HIV-assoziierte Nephropathie
HIVE – HIV-Enzephalopathie
HLA – Human Leukocyte Antigen
HSR – Hypersensitivitätsreaktion
HSV – Herpes Simplex Virus
HPV – humane Papillomviren
IC50 – 50 % Inhibitory Concentration
IE – internationale Einheiten
IfSG – Infektionsschutzgesetz
IRIS – Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (Immunrekonstitutionssyndrom)

ITP – idiopathische thrombozytopenische Purpura
ITT-Analyse – Intention to Treat-Analyse
KHK – Koronare Herzerkrankung
KS – Kaposi-Sarkom
LDH – Laktatdehydrogenase
LDL – Low-density Lipoprotein
LGV – Lymphogranuloma venereum
LIP – lymphoide interstitielle Pneumonie
LTNP – Long-Term-Non-Progressor
MAC – Mycobacterium avium complex
MHC – Major Histocompatibility Complex
MDR – Multi-drug Resistance (Multi-Drug-Resistenz)
MRT – Magnetresonanztomographie
MSM – Men Who Have Sex with Men
NASBA – Nukleinsäure-Sequenz-basierte Amplifikation
NHL – Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen – natural killer Zellen
NNRTI – Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI – Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OHL – orale Haarleukoplakie
OI – opportunistische Infektionen
PBMC – periphere mononukleare Blutzellen
PCP – Pneumocystis-Pneumonie
PCR – Polymerase Chain Reaction
PEL – Primary Effusion Lymphoma
PEP – Postexpositionsprophylaxe
PI – Proteaseinhibitor
PML – progressive multifokale Leukenzephalopathie
PNP – periphere Polyneuropathie
PZNSL – primäres ZNS-Lymphom
RNA – Ribonukleinsäure
SD – sexuelle Dysfunktion
SIV – Simian Immunodeficiency Virus
STD – Sexually Transmitted Diseases
STI – Structured Treatment Interruption (strukturierte Therapiepause)
TAM – Thymidinanaloga-Mutationen
TCR – T-Zell-Rezeptor
TDM – therapeutisches Drug Monitoring
TSH – Thyroidea-stimulating Hormone
VL – Viruslast
VZV – Varizella-Zoster-Virus
ZNS – zentrales Nervensystem
ZVK – zentraler Venenkatheter

Abkürzungen der Medikamente siehe *Antiretrovirale Therapie*, Seite 99.

Teil 1

Grundlagen

1. Einleitung

Bernd Sebastian Kamps

Mehr als 25 Jahre sind vergangen seit dem Beginn der AIDS-Epidemie. Ein Vierteljahrhundert, in dem die Medizin den ersten Etappensieg gegen die Pandemie erzielt hat. AIDS – im letzten Jahrhundert noch ein Todesurteil – hat in den wohlhabenden Ländern die Aura des unwiderruflich Fatalen verloren. Und da die Zeit voranschreitet und die Erinnerung an die Endzeitstimmung der 80er Jahre verblasst, gibt's Sex mancherorts selbst dort ungeschützt, wo man sich vor Jahren noch bedeckt hielt. Entsprechend steigt die Inzidenz von Syphilis und anderen Geschlechtskrankheiten, entsprechend steigen die Neuinfektionen mit HIV.

Immerhin: Wenn schon die Menschen nicht vernünftiger werden, so macht wenigstens die Medizin Fortschritte. Heute, 11 Jahre nach der Einführung der HAART, kommt erneut Bewegung in die Behandlung der HIV-Infektion. Eine wirksame HIV-Therapie gibt es nun schon für eine einzige Pille am Tag – vor 10 Jahren waren das noch bis zu 15 Tabletten. Außerdem wird sich vermutlich schon in den nächsten zwei Jahren (siehe *Antiretrovirale Therapie*, Seite 99) das Spektrum der HIV-Medikamente um zwei Medikamentenklassen erweitern. Für HIV-infizierte Menschen ist dies Grund für verhaltenen Optimismus, für nicht-infizierte Menschen kein Grund zur Entwarnung. Sicher, man stirbt heute nicht an HIV wie vor 20 Jahren. Genauso sicher ist: Es lebt sich einfacher ohne die Notwendigkeit einer HIV-Therapie. Wer HIV-negativ ist, sollte versuchen, es dabei zu belassen.

Die Epidemie

Der Beginn

Die ersten Berichte über eine ungewöhnliche Häufung seltener und tödlich verlaufender Erkrankungen bei zuvor gesunden homosexuellen Männern erscheinen im Jahre 1981 (Centers for Disease Control [CDC] 1981a, 1981b, 1981c). Innerhalb weniger Monate wird als Ursache eine erworbene Immunschwäche erkannt. 1983 isolieren französische Forscher ein Virus als ätiologisches Agens für das **A**cquired **I**mmuno**d**eficiency **S**yndrome (AIDS), und kurz darauf wird die kausale Beziehung zwischen dem neuen Virus und AIDS aufgedeckt (Barré-Sinoussi 1983, Broder 1984, Gallo 1984). Weitere zwei Jahre später, im Jahre 1985, ist der erste ELISA-Test zum Nachweis von HIV-Antikörpern erhältlich (CDC 1985a).

Was aus der Distanz von mehr als 20 Jahren imponiert, ist die atemberaubende Schnelligkeit, mit der eine bis dahin unbekannten Erkrankung erforscht wurde. Zwischen der Veröffentlichung der ersten Krankheitsfälle und der Definition des neuen Syndroms vergehen keine zwölf Monate.

Einmal aufgetreten, markieren die so genannten AIDS-definierenden Erkrankungen, die das letzte Stadium der HIV-Infektion signalisieren, bis Mitte der 90er Jahre meist den Beginn eines langen Leidensweges. Zwar können die meisten Komplikationen von AIDS mit Medikamenten beherrscht werden, doch ist es meist nur eine Frage der Zeit bis zum Auftreten der nächsten Erkrankung, und in der Regel vergehen wenige Jahre bis zum Tod. Sicher, angenehme tödliche Erkrankungen gibt es

nicht, aber AIDS ist potenziertes Leiden, das damals fast ausschließlich junge Männer im besten Mannesalter trifft. Hölle auf Erden.

Die Zielstrebigkeit, mit der die amerikanischen Epidemiologen die neue Krankheit erforschen, fasziniert noch heute (CDC 1982a, 1982d, 1982e). Anfang 1982 sind 150 Fälle bekannt. Schon früh wird deutlich, dass von der Immunschwäche außer homosexuellen Männern vorwiegend Drogenabhängige (CDC 1982j), Empfänger von Blut (CDC 1982g) und Blutprodukten (CDC 1982e) sowie Kleinkinder von Müttern mit AIDS (Cowan 1984) betroffen sind. Diese Verteilung führt schon 1982 zu der Vermutung, dass der Auslöser der neuen Krankheit ein sexuell und parenteral übertragbarer infektiöser Erreger sein muss.

Die Panik

In Europa wird AIDS von der Öffentlichkeit erst mit einigen Jahren Verspätung wahrgenommen. Die ersten Antikörpertests sorgen dann aber schnell für Überraschungen. Erstens: Viele Menschen aus den so genannten Risikogruppen sind zwar kerngesund, haben weder AIDS noch ein Lymphadenopathie-Syndrom (CDC 1982a), doch sie haben HIV-Antikörper, und niemand weiß, was das bedeutet. Zumindest scheint die Zeitspanne zwischen Infektion und dem Auftreten AIDS-definierender Komplikationen deutlich länger zu sein als ursprünglich angenommen. Eine Viruserkrankung mit einer jahrelangen Inkubationszeit, in der die Infektion weiter verbreitet werden kann (Pitchenik 1983)? Was bedeutet das für die Epidemie? Sitzt man auf einem Pulverfass? Sind möglicherweise schon jetzt Millionen Menschen infiziert und wissen es nur noch nicht?

Die zweite Überraschung: HIV wird offenbar heterosexuell übertragen und häufiger als man dachte. Zwar sind schon seit 1982 einzelne heterosexuelle HIV-Übertragungen beschrieben (CDC 1982i, Harris 1983), doch AIDS gilt zunächst als Erkrankung von Randgruppen. Der „Normalbürger" wiegt sich in Sicherheit, fühlt sich nicht betroffen. Das ändert sich nun. Plötzlich wird bericht, dass AIDS in Kinshasa bei Männern wie Frauen gleichermaßen und – bedrohlicher noch – unabhängig von Drogenmissbrauch, Bluttransfusionen und Homosexualität auftritt (Piot 1984). 1985 geht es dann Schlag auf Schlag. Einzelfälle von heterosexueller Übertragung werden bis zurück ins Jahr 1980 verfolgt (Vogt 1985). Aus Hämophilen-Kollektiven wird berichtet, dass bis zu 10 % der weiblichen Partner infiziert sind (Kreiss 1985, Kamradt 1990), und eine JAMA-Studie berichtet am 15. März schließlich von einer 70 %igen Übertragungsrate mit dem Titel „Häufige Übertragung auf Ehefrauen" (Redfield 1985).

Damit war der Damm gebrochen. Wenn die heterosexuelle Übertragung von HIV so einfach war, wo sollte das enden? In Europa waren zu Silvester 1984 762 AIDS-Fälle gemeldet, 417 davon aus dem laufenden Jahr! Die Epidemie nahm offenbar die gleiche Entwicklung wie in den USA – und dort waren im April 1985 die ersten 10.000 AIDS-Fälle gemeldet worden (CDC 1985c). Die Seuche stand also vor der Tür, und dementsprechend wurde AIDS zum Politikum, eroberte die Kanzeln und Stammtische. AIDS war in aller Munde – kein guter Ort für diese Art Probleme.

So schnell die falschen Schlussfolgerungen Mitte der 80er für Aufregung und Angst sorgten, so schnell war der Spuk glücklicherweise auch wieder vorbei. Die jährliche Verdopplung der „AIDS-Fallzahlen", die zu wahnwitzigen Hochrechnungen und Schreckensszenarien führte, hat es in Deutschland nur von 1984 bis 1987 gegeben –

danach stieg die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen deutlich moderater und stabilisierte sich bis 1993 auf etwa 2.000. Die große Seuche hat bisher also nicht stattgefunden, selbst wenn die Zahl der Neuerkrankungen in den letzten Jahren leicht zugenommen hat.

Doch zurück zu den Übertragungswegen, denn ohne Übertragung keine Epidemie. Was wissen wir über die Wege, auf denen HIV von einem Menschen auf den anderen übertragen wird?

Übertragungswege

HIV wird durch engen Kontakt zwischen Menschen übertragen. Es ist deutlich weniger infektiös als viele andere Krankheitserreger, die schon durch bloßes Anhusten (Grippe, Masern, Keuchhusten) übertragen werden können. HIV wird übertragen durch

1. ungeschützten sexuellen Kontakt mit einem infizierten Partner
2. gemeinsamen Gebrauch von Spritzenutensilien, meist unter Drogenabhängigen

Außerdem – weniger häufig und sehr selten in Ländern, in denen Blutspenden auf HIV untersucht werden – wird HIV durch

1. Transfusion von Blut oder Blutprodukten

übertragen. Neugeborene von HIV-infizierten Müttern können zudem

2. vor der Geburt, unter der Geburt oder durch Stillen infiziert werden.

Selten sind Infektionen im Gesundheitswesen (Krankenhaus, Praxis, Labor) nach Nadelstichverletzungen oder – noch seltener – bei Kontakt von infiziertem Blut mit offenen Wunden oder Schleimhaut.

Manche Menschen befürchten, dass HIV auch auf anderen Wegen übertragen werden kann. Es gibt keine wissenschaftlichen Untersuchungen, die diese Ängste stützen. Wenn HIV tatsächlich auf anderen Wegen übertragen würde (über Luft, Wasser oder Insekten), wären heute andere (und noch viel mehr) Menschen erkrankt. HIV wird eindeutig nicht durch normales tägliches Miteinander übertragen (Friedland 1986, Castro 1988, Friedland 1990).

Sex

Der wichtigste Infektionsweg ist Sex. Voraussetzung für die sexuelle Übertragung ist der direkte Kontakt mit infizierten Körpersekreten bzw. -flüssigkeiten. Die höchsten Viruskonzentrationen finden sich im Blut und in der Samenflüssigkeit.

Infektionen nach nur einem sexuellen Kontakt („the one wrong fuck“) sind zwar beschrieben, beschrieben sind aber auch Partner, die trotz Unsafe Sex auch nach Monaten und Jahren nicht infiziert sind. Die Infektiosität eines HIV-infizierten Menschen hängt dabei unter anderem von der Viruskonzentration in Samen- und Körperflüssigkeiten. Am höchsten ist die so genannte Viruslast kurz nach der Infektion mit HIV. Erst nach zwei bis vier Wochen – etwa zeitgleich mit dem Auftreten von Antikörpern – beginnt sie auf ein deutlich niedriges Plateau abzufallen.

In der Regel steigt die Viruslast erst in den späten Phasen der HIV-Infektion wieder an. Angesichts der Beziehung zwischen Viruskonzentration in Körperflüssigkeiten

und Übertragungsrisiko überrascht es daher nicht, dass die aus verschiedenen Patientenkollektiven der prä-HAART-Ära berichteten Übertragungsraten deutlich variieren: zwischen 11 % (Kamradt 1990) und 50 % (European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV 1992). Die Unterschiede sind am ehesten Ausdruck unterschiedlicher Krankheitsstadien der Erstinfizierten.

Die Variabilität der Viruslast und die unterschiedliche Infektiosität zu unterschiedlichen Zeitpunkten haben wichtige epidemiologische Konsequenzen. Dort, wo Körperflüssigkeiten – Blut oder Sperma – innerhalb von Tagen und Wochen mit multiplen Personen ausgetauscht werden, besteht ein erhebliches Risiko, Menschen zu begegnen, die erst seit sehr kurzer Zeit infiziert und daher hochinfektiös sind. Ebenso erhöht ist die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der wenigen Wochen zwischen der eigenen Neuinfektion und dem Auftreten von Antikörpern andere Menschen zu infizieren. Explosionsartige Kleinepidemien, wie sie zu Beginn der 80er Jahre unter promisken Homosexuellen und heute noch unter Drogenkonsumenten beobachtet werden, sind die Folge. In Gruppen hingegen, wo die Menschen im Laufe ihres Lebens nur eine geringe Anzahl sexueller Beziehungen haben, sind eher Zufallsinfektionen zu erwarten. Innerhalb des infektiösen Fensters wird – wenn überhaupt – allenfalls ein weiterer Partner infiziert. Eine rasche Verbreitung von HIV ist unter diesen Bedingungen unwahrscheinlich.

Geschlechtskrankheiten und Entzündungen öffnen physiologische Haut- und Schleimhautbarrieren und steigern das Risiko einer HIV-Infektion möglicherweise um eine Zehnerpotenz und mehr. Die hohe Prävalenz sexuell übertragbarer Krankheiten in einigen afrikanischen Regionen ist ein wichtiger Kofaktor für die dortige Verbreitung von HIV.

Fixer

Die gemeinsame Benutzung von Spritzen und Kanülen ist der wichtigste Übertragungsweg für HIV in der Fixerszene. Im Gegensatz zur akzidentellen Nadelstichverletzung (siehe *Postexpositionsprophylaxe*, Seite 663) ist die Blutmenge, die übertragen wird, allerdings ungleich größer: Der Drogenabhängige kontrolliert die Nadellage durch Aspiration! Die Prävalenz von HIV im Drogenmilieu ist regional sehr unterschiedlich. In manchen Ländern hat sich eine Drogenszene erst in den letzten Jahren etabliert (z. B. Osteuropa, Zentralasien, Indonesien, Iran). Oft haben die Epidemien in diesen Ländern erst Ende der 90er Jahre begonnen.

Mutter-Kind

Einer der wichtigsten Faktoren für die Übertragung von der Mutter auf das Neugeborene ist die Viruslast zum Zeitpunkt der Geburt. Da die Viruslast im Laufe der Jahre in der Regel ansteigt, rechnet man in einer Population, in der die Epidemie älter ist, mit mehr Infektionen. Die aus USA berichteten Übertragungsraten waren in den 80er Jahren stets deutlich höher als in der EU und spiegelten somit ein unterschiedliches Alter der lokalen Epidemien wider.

Die europäischen Übertragungsraten von etwa 15 % liegen heute dank effizienter medizinischer Intervention unter 1 % (siehe *Schwangerschaft und HIV*, Seite 335). Eine HIV-Infektion bei Neugeborenen ist in Deutschland sehr selten geworden. Meist wussten die Schwangeren nichts von ihrer HIV-Infektion. Die meisten Kin-

der infizieren sich perinatal, doch kann HIV auch über die Muttermilch übertragen werden. HIV-infizierte Mütter sollten daher nicht stillen.

Blut

Blut und Blutprodukte gelten in Deutschland als sicher – seit 1985 werden alle Blutspenden auf Antikörper gegen HIV-1 getestet, seit 1989 auch auf HIV-2. Zur weiteren Reduktion des Infektionsrisikos wird versucht, mittels Screening-Methoden (Fragebögen) Spender auszuschließen, die infiziert sein könnten; im Verdachtsfalle wird die Spende nicht erlaubt. Von der Blutspende ausgeschlossen sind alle Menschen aus so genannten Risikogruppen, insbesondere

- Personen, die sich Drogen spritzen
- Männer und Frauen, die der Prostitution nachgingen oder nachgehen, sowie Personen, die in den letzten sechs Monaten Sexualkontakt mit Prostituierten im Inland, aber besonders in Afrika und Asien hatten
- Einwanderer aus Hochendemiegebieten

Alle Blutspenden, bei denen der Test positiv ausfällt oder bei denen die Spender über anonyme Fragebogen signalisieren, dass sie möglicherweise einen Risikokontakt hatten, werden virusinaktiviert und vernichtet.

Das Risiko, über Spenderblut infiziert zu werden, ist heute sehr gering und wahrscheinlich kleiner als 1:1.000.000 (Lackritz 1995). Bei elektiven Eingriffen besteht auch die Möglichkeit der Eigenblutspende.

Weitere Informationen unter „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten“ (siehe Literaturliste).

Einzelfälle, Raritäten

Russland: 1988/89 wurden in einer russischen Provinzstadt mindestens 150 Kinder in einer Klinik infiziert (Pokrovsky 1989). Grund: Unsteriles Arbeiten mit intravenös zu applizierenden Medikamenten.

Kolumbien: Während der Hämodialyse wurden 13 von 59 Patienten in einer kolumbianischen Dialyse-Einheit infiziert. Ursache: unzureichende Sterilisationstechniken (CDC 1995).

China: Anfang der 90er Jahre wurden in der Provinz Henan Menschen aus dörflichen Gegenden mit HIV infiziert. Tatort: Blutspendedienste, die die elementaren Grundlagen des sterilen Arbeitens nicht kannten oder missachteten. Laut UNAIDS wurden nach offizieller Darstellung 150.000 Menschen auf diese Weise infiziert (UNAIDS 2002, http://hiv.net/link.php?id=170). Der in Klammern gesetzte Zusatz „possibly many more“ lässt vermuten, dass man von deutlich höheren als den offiziell angegebenen Zahlen ausgeht.

Seltene oder nicht taugliche Übertragungswege

Medizinisches Personal

1990 wurde bekannt, dass sechs Patienten eines HIV-infizierten Zahnarztes aus Florida ohne erkennbares Risiko mit HIV infiziert waren (CDC 1990, CDC 1991b).

Bei allen Patienten waren invasive Eingriffe vorgenommen worden. Es wurde spekuliert, dass entweder Verletzungen des Zahnarztes während der Arbeit zu einem direkten Wundkontakt mit infiziertem Blut führten oder Sterilisationsrichtlinien missachtet wurden.

Die Gefahr, die von HIV-positivem Medizinpersonal für Patienten ausgeht, ist dennoch sehr gering. 1993 wurden 19.036 Patienten von 57 HIV-infizierten Ärzten, Zahnärzten und Medizinstudenten untersucht (CDC 1993a). Zwar waren 92 Patienten HIV-positiv, doch keiner der Patienten war von seinem Behandler mit HIV infiziert worden.

Zu Hause

HIV ist in sehr seltenen Einzelfällen durch Alltagskontakte zwischen Familienangehörigen übertragen worden. Man nimmt an, dass Kontakt von Haut oder Schleimhäuten mit infiziertem Blut der Übertragungsweg war. Um diese Fälle zu vermeiden, sollte jeglicher Kontakt mit Blut von HIV-infizierten Personen oder Personen, bei denen der HIV-Status unklar ist, vermieden werden. Zu den empfohlenen Sicherheitsvorkehrungen gehören:

Handschuhe tragen bei Kontakt mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten, die Blut enthalten könnten (Urin, Stuhl, Erbrochenes).

- Hautwunden, Schnitte, aber auch ekzematöse Hautbereiche sollten sowohl bei dem Infizierten als auch bei Helfern verbunden werden.
- Hände und andere Körperteile sollten nach Kontakt mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten sofort gewaschen werden. Oberflächen, die mit Blut verschmutzt sind, sind zu desinfizieren.
- Alles, was die Wahrscheinlichkeit eines Blutkontaktes erhöht, sollte vermieden werden. Daher keine Rasierklingen oder Zahnbürsten gemeinsam benutzen.
- Benutzte Kanülen NIE in die Plastikschutzhüllen zurückführen!

Arbeitsplatz

Es gibt kein bekanntes Risiko für die HIV-Übertragung auf Mitarbeiter oder Kunden in gastronomischen Betrieben. Mitarbeitern dieser Betriebe, bei denen eine HIV-Infektion bekannt ist, brauchen daher keine Arbeitsbeschränkungen auferlegt zu werden, solange sie keine anderen Infektionen oder Erkrankungen haben (wie z. B. Diarrhoe oder Hepatitis A).

Zu beachten ist freilich, dass auch auf dem Arbeitsplatz die im letzten Abschnitt „Zu Hause“ aufgezählten Verhaltensregeln gelten: Hautwunden, Schnitte und ekzematöse Hautbereiche verbinden; Oberflächen, die mit Blut verschmutzt wurden, desinfizieren; alles, was die Wahrscheinlichkeit eines Blutkontaktes erhöht, vermeiden.

Für Friseure, Barbiere, Kosmetikerinnen und Massage-Therapeuten gelten noch strengere Auflagen. Wann immer Instrumente benutzt werden, die die Haut durchdringen (Tätowierungen, Akupunktur, Ohr-, Nasen-, Lippen-, Zungen-, Klitoris-, Penishaut- und sonstige Ringe), dürfen diese nur einmal benutzt werden oder müssen gründlich gereinigt und sterilisiert werden. Instrumente, die nicht dazu gedacht sind, die Haut zu durchdringen, sie aber verletzen können (z. B. Rasierklingen und

–messer) sollten entweder nur einmal benutzt werden oder müssen nach Gebrauch gründlich gereinigt und desinfiziert werden.

Beißen

Es gibt vereinzelte Berichte über Situationen, in denen HIV durch einen Biss übertragen wurde. In der Regel wurde lagen ausgedehnten Gewebeverletzungen vor. Bisswunden sind jedenfalls kein gängiger Weg der HIV-Transmission.

Küssen

Küssen auf den geschlossenen Mund ist ungefährlich. Wegen des potentiellen Risikos, bei einem Zungenkuss mit Blut in Kontakt zu kommen, spricht sich die CDC gegen die Praxis des „French kissing“ mit HIV-infizierten Personen aus. Man glaubt jedoch, dass das Risiko einer Übertragung durch Zungenkuss sehr gering ist. Der CDC ist ein einziger Fall bekannt, bei der sich eine HIV-Infektion diesem Übertragungsmodus zuordnen ließ.

Speichel, Tränen, Schweiß

HIV ist bei einigen AIDS-Patienten in sehr niedrigen Konzentrationen auch in Speichel und Tränen nachweisbar. Dies bedeutet aber nicht notwendigerweise, dass HIV durch diese Körperflüssigkeiten übertragen werden kann. In keinem einzigen Fall wurde bisher nachgewiesen, dass HIV durch Kontakt mit Speichel, Tränen oder Schweiß übertragen wurde.

Insekten

Alle Studien, die eine mögliche Übertragung von HIV durch Insekten untersucht haben, sind zu dem Ergebnis gekommen, dass dies nicht möglich ist. Das gilt auch für Studien, die in Bereichen mit hoher AIDS-Prävalenz und großen Insektenpopulationen wie z. B. Mücken gemacht wurden (Castro 1988).

Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion

Der "natürliche Verlauf" beschreibt die zeitlich aufeinander folgenden Phasen der HIV-Infektion **ohne** HAART.

Kurze Zeit nach der Erst-Infektion kann – muss aber nicht – ein akutes HIV-Syndrom auftreten, das oft als grippaler Infekt verkannt wird (siehe auch *Die akute HIV-Infektion*, Seite 87). Auf diese akute Phase, die selten länger als 4 Wochen dauert, folgt in aller Regel eine Periode von mehreren Jahren, in denen die Patienten klinisch asymptomatisch sind.

Danach können Beschwerden oder Erkrankungen auftreten, die nach der heute geltenden Klassifikation (siehe nächster Abschnitt) der klinischen Kategorie B zugeordnet werden. Sie sind zwar nicht AIDS-definierend, sind jedoch ursächlich auf die HIV-Infektion zurückzuführen oder weisen auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hin. Noch später treten dann AIDS-definierende Erkrankungen auf, im Median 8 bis 10 Jahre nach der Erst-Infektion. Sie führen – ohne HAART – nach individuell unterschiedlich langer Zeit zum Tod.

Wie aus der Grafik ersichtlich ist, steigt die Viruslast – definiert als Zahl der HIV-RNA-Kopien pro Milliliter Plasma – wenige Tage (meist 11-15 Tage) nach der Infektion steil an, um kurze Zeit darauf exorbitant hohe Werte zu erreichen; parallel dazu nimmt die Zahl der CD4-Zellen deutlich ab. Oft wird in diesen ersten Wochen eine Reduktion von mehreren 100 CD4-Zellen/µl beobachtet. Die Zahl der CD4-Zellen stabilisiert sich meist nach einigen Monaten wieder – erreicht oft sogar wieder Normbereiche, jedoch meist nicht mehr die individuellen Ausgangswerte. Zeitgleich mit dem Auftreten von Antikörpern 4-6 Wochen nach der Infektion reduziert sich die Viruslast in der Regel auf weniger als 1 % des Höchstwertes („Setpoint“) und bleibt anschließend jahrelang auch ohne Behandlung weitgehend stabil auf einem niedrigen Niveau, das individuell sehr unterschiedlich ist.

Zahlreiche Faktoren beeinflussen den Setpoint (siehe *Pathophysiologie*, Seite 63). Meist liegt er zwischen etwa 10.000 und 50.000 Kopien/ml, allerdings gibt es auch Menschen mit einem viralen Setpoint von weniger als 5.000 Kopien/ml oder mehr als 100.000 Kopien/ml. Je höher die Viruslast bzw. der virale Setpoint ist, umso rascher fallen die CD4-Zellen in der Folgezeit ab.

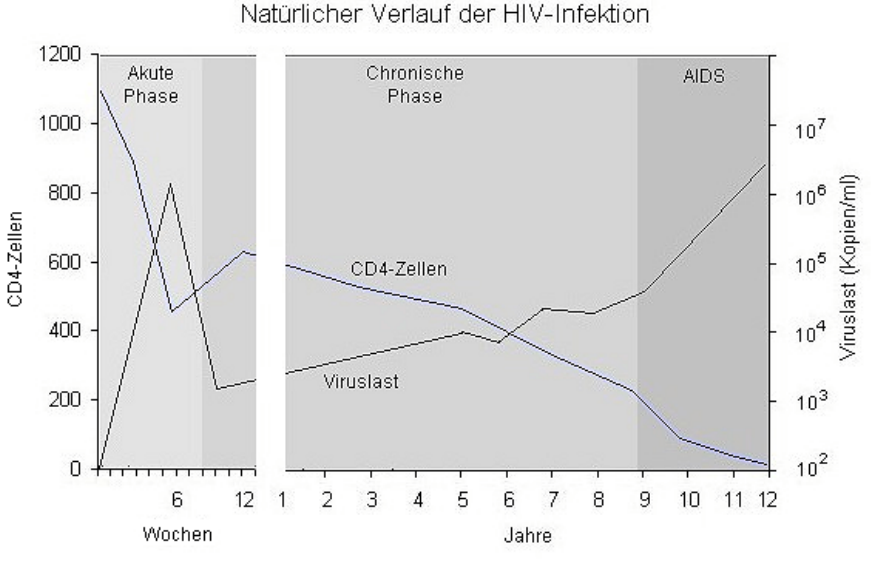


Abbildung 1: Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion

Ab unter 200 CD4-Zellen/µl (was als schwerer Immundefekt bezeichnet wird) muss mit AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden. Zu diesen zählen opportunistische Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten, aber auch Kaposi-Sarkome, maligne Lymphome, die HIV-Enzephalopathie und das Wasting-Syndrom. „Schwerer Immundefekt“ bedeutet nicht, dass unmittelbar AIDS droht, doch je länger ein schwerer Immundefekt vorliegt, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit. Einige der schwersten AIDS-Erkrankungen (CMV-Retinitis, atypische Mykobakteriose) treten erst unter 100 CD4-Zellen/µl auf.

Bei AIDS-Patienten oder Patienten mit sehr niedrigen CD4-Zellen steigt – wenn nicht antiretroviral therapiert wird – die Viruslast langsam wieder an.

In der Zeit vor HAART hatten etwa 50 % der HIV-Infizierten innerhalb von 10 Jahren die erste AIDS-definierende Erkrankung. Nach 14 Jahren waren es 70 % und nur noch knapp 10 % der Patienten hatten CD4-Zellzahlen von mehr als 500/µl. Warum bei einigen Patienten nur wenige Jahre zwischen Infektion und AIDS liegen, bei anderen hingegen viele Jahre vergehen, wird mittlerweile besser verstanden. Sowohl individuelle, angeborene Faktoren (HLA-System, HIV-spezifische CTL-Antwort usw.) als auch virusspezifische Faktoren spielen eine Rolle. Einer der wichtigsten Faktoren für die Progression ist der virale Setpoint. Je höher die initiale Viruslast, desto schneller die Progression. Unter den Wirtsfaktoren ist das Lebensalter zum Zeitpunkt der Infektion wichtig: wer sich in jüngeren Jahren (< 35) infiziert, hat eine etwa 50 % längere Progressionszeit als der, der sich später infiziert. Schneller progredient ist die Infektion auch bei Patienten mit ausgeprägten Symptomen während der akuten Infektion. Kein Zusammenhang besteht dagegen mit Infektionsmodus, speziellen Ernährungsgewohnheiten, viel oder wenig Schlaf, viel oder wenig Stress.

Ohne Behandlung gilt:

1. 90 % aller HIV-Infizierten sterben an AIDS.
2. Zwischen der ersten AIDS-Komplikation und dem Tod vergehen 2 bis 4 Jahre.

Sehr schnelle Krankheitsverläufe wie im Falle des New Yorker Patienten, der sich mit einem multiresistenten Virusstamm infizierte (Markowitz 2005), sind selten. Die allgemeine Tendenz mag sogar in eine ganz andere Richtung gehen, wenn sich bestätigt, was für viele andere Epidemien dokumentiert ist, nämlich dass sich die Virulenz vieler Erreger im Verlauf langsam abschwächt. Eine 2005 veröffentlichte Untersuchung fand, dass sich HIV-Stämme aus den Jahren 2002 und 2003 weniger gut vermehren als Stämme aus den Jahren 1986 bis 1989 (Arien 2005).

Mit der antiretroviralen Therapie hat sich der Verlauf der HIV-Infektion grundlegend geändert. In Ländern, die reich genug sind, HAART flächendeckend anzubieten, gibt es einen „natürlichen Verlauf“ heute nur noch bei den Menschen, die nichts von ihrer HIV-Infektion wissen (oder wissen wollen).

CDC-Klassifikation

Die CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung unterscheidet drei klinische Kategorien A bis C und drei CD4-Zellzahlbereiche 1 bis 3 (CDC 1993b).

Kategorie A definiert das asymptomatische Stadium der HIV-Infektion, Kategorie C Patienten mit AIDS und Kategorie B alle anderen Patienten (nicht mehr asymptomatisch, aber auch kein AIDS; siehe Tabelle 1 und 2).

Tabelle 1. Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

Kategorie A

Asymptomatische HIV-Infektion

- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)

Kategorie B

Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:

- Bazilläre Angiomatose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses
- Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom
- Idiopathische thrombozytopene Purpura
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 Grad oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe
- Listeriose
- Orale Haarleukoplakie (OHL)
- Oropharyngeale Candidose
- Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
- Periphere Neuropathie

Kategorie C,

AIDS-definierende Erkrankungen

- Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen
- Candidose, ösophageal
- CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)
- CMV-Retinitis (mit Visusverlust)
- Enzephalopathie, HIV-bedingt
- Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis
- Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
- Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
- Kryptokokkose, extrapulmonal
- Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Lymphom, Burkitt
- Lymphom, immunoblastisches
- Lymphom, primär zerebral
- Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
- Pneumocystis-Pneumonie
- Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres)
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral
- Wasting-Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv

Ein Patient mit einer oropharyngealen Candidose und 350 CD4-Zellen/µl würde daher als Stadium B2 eingestuft. Rückstufungen – etwa von B nach A nach der Rückbildung eines Herpes zoster oder zurück nach 1 bei Anstieg der CD4-Zellzahlen von 300 auf 700/µl – werden nicht vorgenommen. Es gilt immer der CD4-Nadir, also der niedrigste jemals gemessene Wert der CD4-Zellen. Zu beachten ist, dass in den USA ein Wert von weniger als 200 CD4-Zellen/µl ebenfalls als AIDS gewertet wird. Dort ist AIDS somit nicht ausschließlich eine klinische Diagnose.

Tabelle 2. Labor-Kategorien der CDC-Klassifikation
Kategorie 1: >500 CD4-Zellen/µl
Kategorie 2: 200 bis 499 CD4-Zellen/µl
Kategorie 3: <200 CD4-Zellen/µl

Die CDC-Klassifikation ist nicht nur ein brauchbares epidemiologisches Instrument, sie erlaubt auch eine grobe Orientierung über die individuelle Situation des Patienten. Allerdings ist die 1993 zuletzt überarbeitete Klassifikation inzwischen leider auch veraltet. So bleibt die individuelle Therapiesituation (Vortherapien, vorhandene HAART-Optionen, aktuelle Resistenzlage) vollkommen unberücksichtigt – obgleich sie die aktuelle Prognose des Patienten inzwischen wahrscheinlich viel stärker bestimmt als der CD4-Nadir oder frühere, längst ausgeheilte AIDS-Erkrankungen. Auch fehlen einige wichtige Erkrankungen, die im Grunde die Kriterien einer opportunistischen Infektion erfüllen, jedoch in den USA (dem Ort der Entstehung der Klassifikation) eher selten sind. Dazu zählt zum Beispiel die Infektion mit Penicillium marneffei, einer in Südostasien sehr verbreiteten, schweren Infektion bei HIV-Infizierten. Penicillosen sind in bestimmten Regionen die häufigsten Mykosen bei HIV! Aber auch andere Erkrankungen wurden bislang nicht beachtet, wie zum Beispiel Aspergillosen, Mikrosporidiosen, Leishmaniosen oder auch der Morbus Hodgkin. Umgekehrt dürften nur wenige HIV-Behandler hierzulande jemals mit einer Histoplasmose oder einer Isosporidiose konfrontiert werden. Es ist auch nicht nachvollziehbar, wieso das invasive Zervixkarzinom, eine doch eher seltene Erkrankung, in die AIDS-Klassifikation aufgenommen wurde, das Analkarzinom (das relative Risiko dürfte bei HIV-Infizierten mindestens genauso deutlich erhöht sein) jedoch nicht. Die Rufe nach einer Bearbeitung und Aktualisierung werden daher in den letzten Jahren lauter, zumal die AIDS-Diagnose in vielen Ländern erst den Zugang zu einer medizinischen Versorgung ermöglicht. Dennoch ist die CDC-Klassifikation die derzeit beste Einstufung der HIV-Infektion.

Epidemiologie

Die AIDS-Epidemie dramatischen Ausmaßes (Tabelle 3), die Mitte der 80er Jahre befürchtet wurde, hat in Deutschland bisher nicht stattgefunden. Die Zahl der jährlichen Neuinfektionen ist 2006 zwar auf 2.700 angestiegen – kaum mehr als die Zahl der Kinder, die weltweit täglich mit HIV infiziert werden.

Wem haben wir das zu verdanken? Den Aufklärungskampagnen nach 1985? Haben wir weniger Drogenabhängige in Deutschland? Oder haben die Deutschen weniger Sex? Angesichts der globalen epidemiologischen AIDS-Daten nehmen sich die Verhältnisse in Mittel- und Nordeuropa tatsächlich wie eine Anomalie aus.

Die epidemiologischen Daten zu AIDS bieten zudem immer wieder Überraschungen. Nachdem AIDS als Virusinfektion erkannt war, hätte man zunächst annehmen können, dass sich die Epidemie zwar unterschiedlich schnell, aber relativ gleichförmig ausbreiten würde. Stattdessen war AIDS in zahlreichen Ländern jahrelang praktisch kein Thema, ohne dass man genau wusste, warum. Zwischen dem Beginn der Epidemie in den USA und in anderen Ländern lagen bis zu 20 Jahre. Einige Startpunkte sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Das ist die erste schlechte Nachricht zur globalen AIDS-Epidemie: Kein Land bleibt verschont. Die zweite schlechte Nachricht: Ein Land bleibt möglicherweise auch dann nicht verschont, wenn es zunächst so aussieht. In einigen westafrikanischen Ländern wie Kamerun lag die HIV-Prävalenz über einen Zeitraum von 5 bis 8 Jahren relativ stabil um 5 %. Heute liegt sie bei schwangeren Frauen um 10 %.

Table 3. HIV-Infektionen, nach Weltregionen*

	HIV-infizierte Erwachsene und Kinder	Prävalenz von HIV unter Erwachsenen** (%)	Tägliche Neuinfektionen	Tägliche Todesfälle durch AIDS
Afrika südlich der Sahara	24.700.000	5,9	7.700	5.700
Süd- und Südostasien	7.800.000	0,6	2.400	1.600
Osteuropa und Zentralasien	1.700.000	0,9	740	230
Lateinamerika	1.700.000	0,5	550	180
Ost-Asien	750.000	0,1	270	120
Nordafrika und Naher Osten	460.000	0,2	180	100
Nordamerika	1.400.000	0,8	120	50
Karibik	250.000	1,2	70	50
West- und Zentraleuropa	740.000	0,3	60	30
Australien, Neuseeland und Pazifik	81.000	0,4	20	10
Gesamt	39.900.000	1,1	12.090	8.070

* Angepasst von WHO: AIDS Epidemic Update 2006, http://hiv.net/link.php?id=227

** 15 bis 49 Jahre

Tabelle 4: Zeitlich versetzter Beginn der HIV-Epidemie

Beginn	**Region**
Ende der 80er	Südostasien
1995	Ukraine, Weißrussland
1996	China (Guangxi, Guangzhou)
1996	Moldawien
1997	Djakarta
1998	Russland
1999	Lettland
1999	Litauen
1999	Kasachstan
2000	Usbekistan

Die dritte und schlechteste Nachricht: Die Epidemie kennt nach oben keine Grenzen. Man hatte gehofft, dass in Ländern mit einer bereits sehr hohen Prävalenz die HIV-Infektion eine Art Plateau erreicht hätte. Dies scheint nicht der Fall zu sein. In Botswana stieg die HIV-Prävalenz unter schwangeren Frauen in den städtischen

Zentren in den 4 Jahren nach 1997 von 39 % weiter auf 45 %. Bei den 25- bis 29-jährigen Schwangeren lag die Prävalenz bei 56 % (UNAIDS 2002, http://hiv.net/link.php?id=170)!

Die gute Nachricht: In Uganda lag die HIV-Prävalenz in der Gesamtbevölkerung in den frühen 90er Jahren etwa 13 %, heute nur noch um 4 %. Der Schlüssel zum Erfolg? HIV-Tests, deren Ergebnisse noch am gleichen Tag bekannt gegeben wurden; flächendeckende Kampagne zur Steigerung der Akzeptanz von Kondomen; Selbstbehandlungs-Kits für sexuelle übertragbare Krankheiten; landesweiter Sexualunterricht. Man muss es offensichtlich nur wollen und dem Willen die finanziellen Mittel geben (UNAIDS 2002, http://hiv.net/link.php?id=170).

Auch unter schwangeren Frauen wurde seit Mitte der 90er Jahre in Uganda ein Rückgang der HIV-Prävalenz beobachtet. Eine ähnlich positive Entwicklung scheint auch in Kenia begonnen zu haben. In einigen Städten ist die Prävalenz unter Schwangeren von 28 % auf 9 % gesunken. Zunehmender Kondomgebrauch und eine Änderung im Umgang mit Sex (weniger Partner) werden für diese Entwicklung als Gründe genannt.

Deutschland

Nach Schätzung des Robert-Koch-Institutes lebten Ende 2006 in Deutschland etwa 56.000 HIV-infizierte Menschen (siehe Tabelle 5) (RKI 2006b). Die Zahl der Neu-Infektionen steigt in Deutschland weiter an (2006: 2.700).

Tabelle 5: HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten*

Menschen, die Ende 2006 mit HIV/AIDS leben	56.000
Männer	47.000
Frauen	8.500
Kinder	400
Infektionsweg bzw. Risiko	
Homosexueller Sex	34.000
Heterosexueller Sex	6.500
Herkunft aus Ländern mit hoher HIV-Prävalenz	7.500
i.v. Drogenabhängige	6.500
Hämophile und Bluttransfusionsempfänger	550
Mutter-Kind-Transmission	400
Zahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland** im Jahr 2006	2.700
Neue AIDS-Erkrankungen** im Jahr 2006	1.200
Todesfälle bei HIV-Infizierten** im Jahr 2006	600
Gesamtzahl der HIV-Infizierten seit Beginn der Epidemie	82.000
Gesamtzahl der AIDS-Erkrankungen** seit Beginn der Epidemie	32.500
Gesamtzahl der Todesfälle bei HIV-Infizierten** seit Beginn der Epidemie	26.000

* angepasst nach RKI, http://hiv.net/link.php?id=229 ** vom RKI geschätzt

Die globale Epidemie

Dies ist nicht der Ort für eine detaillierte Schilderung der HIV-Epidemie. Eine ausführliche Übersicht über die globale Epidemie wurde Ende 2006 von UNAIDS veröffentlicht (siehe http://hiv.net/link.php?id=227). In der Folge seien einige Aussagen stichpunktartig aufgelistet.

Erde

- Etwa 40 Millionen Menschen sind HIV-infiziert (siehe Tabelle 3). Die Zahl der Neuinfektionen wurde für 2006 auf 4,3 Millionen geschätzt; 530.000 davon waren Kinder. Seit Beginn der AIDS-Epidemie sind etwa 25 Millionen Menschen an HIV/AIDS verstorben.
- Intravenöser Drogenabusus ist der Motor der HIV-Epidemie in Ländern wie Indien, Indonesien, Iran, Libyen, Pakistan, Spanien, Italien, Ukraine, Uruguay und Viet Nam. Die Kombination von Drogenabusus und Prostitution macht die lokalen Epidemien in diesen Ländern besonders dynamisch.
- Es wird geschätzt, dass weltweit nur 10 % der mit HIV infizierten Menschen getestet worden sind und von ihrer Infektion wissen.
- Etwa 10 Millionen Menschen leben weltweit in Gefängnissen. Die Infektionsrate unter Gefängnisinsassen ist in vielen Ländern deutlich höher als unter der der Allgemeinbevölkerung.
- Die antiretrovirale Therapie ist nicht mehr ein Privileg der reichen Industrieländer. In Argentinien, Brasilien, Chile und Kuba werden mittlerweile mehr als 80 % der behandlungsbedürftien Patienten behandelt. Die Behandlungssituation ist nach wie vor katastrophal in den ärmeren Ländern in Lateinamerika und Osteuropa, in den meisten asiatischen und in fast allen afrikanischen Ländern. In Afrika liegt die Behandlungsrate kaum über 10 %.

Afrika

- Afrika ist der bei weitem am stärksten betroffene Kontinent: 25 Millionen Menschen sind mit HIV infiziert, 2,8 Millionen infizierten sich 2006 und 2,1 Millionen starben an AIDS.
- In Swasiland stieg die HIV-Prävalenz unter Schwangeren zwischen 2000 und 2004 von 34 auf 43 % (bis 56 % in der Altergruppe 25 bis 29 Jahre).
- In Südafrika waren 2004 fast 30 % der schwangeren Frauen HIV-positiv. Die Prävalenz war am höchsten unter Frauen zwischen 25 und 34 Jahren.
- Das Außergewöhnliche der südafrikanischen Epidemie ist die Schnelligkeit, mit der sich HIV ausgebreitet hat: von unter 1 % Prävalenz im Jahre 1990 auf fast 25 % innerhalb von 10 Jahren.
- In den letzten Jahren hat in Südafrika der Anteil der Todesfälle in der Gruppe der 25- bis 44-Jährigen deutlich zugenommen. Zuletzt traten über ein Drittel aller weiblichen Todesfälle in dieser Altersklasse auf.
- In einigen westafrikanischen Ländern mit anfänglich relativ niedriger HIV-Prävalenz liegt diese jetzt über 5 %: Kamerun (11,8 %), Zentralafrikanische Republik (12,9 %), Elfenbeinküste (9,7 %) und Nigeria (5,8 %).

– In Uganda beträgt die Behandlungsrate – also die Zahl der antiretroviral behandelten Patienten bezogen auf die Gesamtzahl derer, bei denen eine Behandlung indiziert wäre – über 30 %. Damit liegt Uganda zusammen mit Botswana an der Spitze der afrikanischen Länder südlich der Sahara. In Kamerun, Elfenbeinküste, Kenia, Malawi und Sambia liegt dieser Anteil zwischen 10 und 20 %. In allen anderen afrikanischen Ländern südlich der Sahara lag Mitte 2005 der Anteil der behandelten Patienten unter 10 %.

Europa

– In Europa sind Portugal, Spanien, Italien, Frankreich und die Schweiz die Länder mit der höchsten HIV-Prävalenz.
– Sex wird unsafer. Beweis sind die allerorten wieder ansteigenden Inzidenzen von sexuell übertragbaren Infektionen.
– HIV-Infektionen durch heterosexuelle Übertragung – Hauptvektor in Afrika – werden nun auch in den Industrieländern häufiger.

USA

– HIV wird zunehmend zu einer Erkrankung junger und sozial schwacher Menschen.
– Etwa 1,4 Millionen Menschen sind mit HIV infiziert. 25 % wissen vermutlich nichts von ihrer Infektion. Jährlich infizieren sich etwa 18.000 Menschen neu.
– Hauptrisikofaktor für viele Frauen ist ein männlicher Partner, der Risikokontakte oder Drogenabusus verschweigt.
– Im Vergleich zu HIV-negativen Frauen sind HIV-infizierte Frauen häufiger ohne Arbeit, benötigen staatliche Unterstützung oder tauschen Sex gegen Geld oder Geschenke.
– Obwohl Afroamerikaner nur 12,5 % der Bevölkerung stellen, treten 48 % der Neuinfektionen bei ihnen auf.
– Afroamerikanische Frauen werden 12 mal häufiger mit HIV infiziert als weiße Frauen. In der Alterklasse 25-34 Jahre ist AIDS die häufigste Todesursache.

Karibik

– In der Karibik ist AIDS häufigste Todesursache in der Altersklasse 15-44 Jahre.
– Die HIV-Prävalenz liegt über 1 % in Barbados, der Dominikanischen Republik, Jamaica und Surinam; über 2 % auf den Bahamas, in Guyana und Trinidad/Tobago; und über 3 % auf Haiti.
– Ausnahme Kuba: <0,2 %.

Lateinamerika

– In Brasilien lebt etwa ein Drittel der 1,7 Millionen HIV-infizierten Menschen Lateinamerikas. Die Länder mit der höchste Prävalenz – etwa 1 % – sind jedoch kleinere Länder wie Belize, Guatemala und Honduras.

Nordafrika und Naher Osten

- Die Epidemie in Algerien, Libyen, Marokko und Somalia weitet sich langsam aus. Wichtigster Übertragungsmodus ist Sex; intravenöser Drogenabusus nimmt zu.
- In Libyen sind offiziell mehr als 10.000 HIV-Infektionen erfasst. Hauptübertragungsweg: Drogenabusus.
- Im Iran ist HIV vor allem unter intravenös Drogenabhängigen verbreitet – deren Anzahl wird auf 200.000 geschätzt. Im Iran kostet eine Dosis Heroin weniger als eine Dose Cola (Decamps 2005).
- Im Iran scheint Gefängnisaufenthalt einer der größten Risikofaktoren für eine HIV-Infektion zu sein.

Asien

- 7,8 Millionen Menschen leben mit HIV.
- Der Motor der asiatischen HIV-Epidemie ist die Kombination von intravenösem Drogengebrauch und ungeschütztem und zum großen Teil käuflichem Sex. Die „Initialzündung" war in vielen Ländern Drogenabusus. Nach Erreichen einer kritischen Masse breitet sich die Epidemie danach im Prostitutions-Milieu und von dort in die Allgemeinbevölkerung aus. Indonesien, Vietnam und China sind Beispiele für dieses Szenario.
- Die höchsten Prävalenzen werden aus Kambodscha, Myanmar (Burma) und Thailand gemeldet. Das Beispiel Thailand zeigt allerdings, dass Präventionskampagnen eine Epidemie weitgehend kontrollieren können.
- Bis 2010 wird mit 10 Millionen HIV-Infektionen in China gerechnet.
- In Indien ist die Prävalenz zwar niedrig; wegen der hohen Bevölkerungszahl ist Indien aber das Land mit den meisten HIV-Infektionen: über 5 Millionen. Zahlreiche Neuinfektionen bei verheirateten Frauen, die von ihren Männern infiziert wurden, die sich bei Prostituierten angesteckt haben. In einigen Provinzen liegt die Prävalenz in der Schwangerschaftsvorsorge über 1 %.
- In Indonesien war intravenöser Drogengebrauch bis vor 10 Jahren eine Rarität. Dies hat sich vor allem in den Städten geändert: In Jakarta stieg die HIV-Prävalenz unter intravenös Drogenabhängigen zwischen 1997 und 2001 von 0 % auf 47 %. In den überfüllten Gefängnissen der Stadt stieg die Prävalenz zwischen 1999 und 2002 von 0 auf 25 %.
- Drogenabusus und Prostitution scheinen auch in Pakistan die Verbreitung von HIV zu begünstigen. Unter Drogenabhängigen in Karachi wurde eine Prävalenz von 23 % gefunden – nur 7 Monate zuvor war in der gleichen Gruppe eine einzige Probe positiv getestet worden. Ebenfalls in Karachi konnten 20 % der Prostituierten ein Kondom nicht als solches erkennen.
- In Myanmar bemühte man sich bislang kaum um Prävention. Resultat: HIV-Prävalenz von 1,8 % unter schwangeren Frauen. Infektionsweg: Ehemänner, die sich über intravenösen Drogenkonsum oder käuflichen Sex ansteckten.
- Noch niedrige HIV-Prävalenzen in Bangladesh, Ost-Timor und auf den Philippinen.

– 2006 waren in Asien vermutlich 1,2 Millionen HIV-infizierte Menschen behandlungsbedürftig. Nur etwa 150.000 erhielten eine Behandlung. Die Länder mit den besten Behandlungsprogrammen waren Thailand und China.

Osteuropa und Zentralasien

– Die Zahl der HIV-Infizierten in Osteuropa und Zentralasien wird auf 1.7 Millionen geschätzt – zwanzig Mal soviel wie vor 10 Jahren. 75 % der Infizierten sind jünger als 30 % (zum Vergleich: Westeuropa: 33 %).
– Die meisten Betroffenen – knapp unter einer Million – leben in der Russischen Föderation. Ausgangspunkt der Epidemie ist eine für westeuropäische Verhältnisse immense Zahl von Drogenabhängigen. Offizielle Zahlen liegen zwar nur bei 350.000, doch wird geschätzt, dass die tatsächliche Zahl zwischen 1,3 und 3,4 Millionen liegen könnte. 5 bis 8 % aller Männer unter 30 Jahren sollen Drogen intravenös appliziert haben (Molotilov 2003).
– Mittlerweile wird auch die russische Epidemie „heterosexueller“: im Jahre 2001 gingen 6 % der gemeldeten Neuinfektionen auf heterosexuelle Kontakte zurück; 2004 waren es 25 %.
– In der Ukraine wird die HIV-Prävalenz auf über 1,5 % geschätzt – die Ukraine ist damit das in Europa am stärksten betroffene Land. Mehr als 10.000 Neuinfektionen wurden im letzten Jahr gemeldet, etwa ein Drittel durch heterosexuelle Übertragung. In Odessa und Simferopol sind etwa 60 % der Drogenabhängigen infiziert.
– Anfang 2004 waren in Russland 940.000 Menschen HIV-infiziert; 80 % davon waren zwischen 15 und 29 Jahre alt, ein Drittel waren Frauen.
– Die Prävalenz ist nach wie vor niedrig in der Tschechischen Republik, Ungarn, Polen und in Slowenien.
– In Zentralasien sind vor allem Usbekistan, Kasachstan und Kirgisien betroffen, zumeist Orte, die an Drogentransitstraßen liegen. In einigen Gegenden sind Drogen billiger als Alkohol.

Fazit

HIV ist nicht so leicht übertragbar wie Grippeviren. Das macht die Prophylaxe einfacher. Wer HIV nicht will, kann sich schützen und wird – von seltenen Ausnahmen abgesehen – nicht infiziert. Bei der nächsten Grippepandemie wird es diesen individuellen Schutz nicht geben: Während einer nur mittelschweren Pandemie würden in nur einem Jahr soviele Menschen sterben wie an HIV und AIDS in 25 Jahren.

Hat AIDS den Umgang mit der Sexualität verändert? Ohne Zweifel ja. Werden sich in Endemiegebieten Verhaltensnormen verändern? Vermutlich. Wird es weniger Sex geben vor der Ehe? Wird gar eine restriktivere Sexualmoral selektiert, und zwar im wahrsten Sinne des Wortes? Nicht auszuschließen.

Wohin läuft die globale Epidemie? In desaströsen Dimensionen auf dem afrikanischen Kontinent, in relativ kontrollierten Bahnen in den reicheren Ländern mit einer begrenzten HIV-infizierten Population.

Wird AIDS behandelbar? AIDS ist bereits behandelbar, jedenfalls in den wohlhabenden Ländern, die sich eine flächendeckende HAART leisten können. Jenseits dieser protegierten Wohlstands-Oasen war lange Zeit Wüste, und erst seit einigen Jahren gibt es Anzeichen dafür, dass HAART langfristig kein Privileg reicher Länder bleiben muss (siehe Literaturliste: „Consensus Statement on Antiretroviral Treatment for AIDS in Poor Countries“).

Die wahrlich phänomenalen Fortschritte, die die Medizin in den letzten 25 Jahren auf dem Gebiet der HIV-Medizin gemacht hat – man formuliere es noch einmal ganz langsam, Wort für Wort: "Die Behandelbarkeit einer lebensbedrohlichen, chronischen Viruserkrankung" – sind ein brilliantes Kapitel der modernen Schulmedizin. Die folgenden gut 780 Seiten berichten davon im Detail.

Literatur

1. Ammann AJ, Cowan MJ, Wara DW, et al. Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. Lancet 1983, 1: 956-8. http://amedeo.com/lit.php?id=6132270
2. Andreani T, Modigliani R, le Charpentier Y, et al. Acquired immunodeficiency with intestinal cryptosporidiosis: possible transmission by Haitian whole blood. Lancet 1983, 1: 1187-91. http://amedeo.com/lit.php?id=6133990
3. Armbruster C, Kriwanek S, Vorbach H. Gender-specific differences in the natural history, clinical features, and socioeconomic status of HIV-infected patients: experience of a treatment centre in Vienna. Wien Klin Wochenschr 2000, 112: 754-60. http://amedeo.com/lit.php?id=11042904
4. Arien KK, Troyer RM, Gali Y, Colebunders RL, Arts EJ, Vanham G. Replicative fitness of historical and recent HIV-1 isolates suggests HIV-1 attenuation over time. AIDS 2005; 19: 1555-64. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16184024
5. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. Science 1983, 220: 868-71. http://amedeo.com/lit.php?id=6189183
6. Bobat R, Moodley D, Coutsoudis A, Coovadia H, Gouws E. The early natural history of vertically transmitted HIV-1 infection in African children from Durban, South Africa. Ann Trop Paediatr 1998,, 18: 187-96. http://amedeo.com/lit.php?id=9924555
7. Bowen PA 2nd, Lobel SA, Caruana RJ, et al. Transmission of HIV by transplantation: clinical aspects and time course analysis of viral antigenemia and antibody production. Ann Intern Med 1988, 108: 46-8. http://amedeo.com/lit.php?id=3276264
8. Broder S, Gallo RC. A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS. N Engl J Med 1984, 311:1292-7.
9. Burger H, Weiser B, Robinson WS, et al. Transmission of lymphadenopathy-associated virus/human T lymphotropic virus type III in sexual partners. Seropositivity does not predict infectivity in all cases. Am J Med 1986, 81: 5-10. http://amedeo.com/lit.php?id=3014878
10. Calzavara L, Burchell AN, Major C, et al. Increases in HIV incidence among men who have sex with men undergoing repeat diagnostic HIV testing in Ontario, Canada. AIDS 2002, 16: 1655-61. http://amedeo.com/lit.php?id=12172087
11. Castro KG, Lieb S, Jaffe HW, et al. Transmission of HIV in Belle Glade, Florida: lessons for other communities in the United States. Science 1988, 239: 193-7. http://amedeo.com/lit.php?id=3336781
12. Centers for Disease Control (1981c). Follow-up on Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981, 30: 409-10.
13. Centers for Disease Control (1981b). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981, 30: 305-8.
14. Centers for Disease Control (1981a). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981, 30: 250-2. Volltext: http://hiv.net/link.php?id=144
15. Centers for Disease Control (1982a). epidemiologic notes and reports persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 249. http://hiv.net/link.php?id=145
16. Centers for Disease Control (1982b). epidemiologic notes and reports update on kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons -- United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 294. http://hiv.net/link.php?id=146
17. Centers for Disease Control (1982c). A Cluster of Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis carinii Pneumonia among Homosexual Male Residents of Los Angeles and range Counties, California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 305. http://hiv.net/link.php?id=147
18. Centers for Disease Control (1982d). Opportunistic Infections and Kaposi's Sarcoma among Haitians in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 353. http://hiv.net/link.php?id=148
19. Centers for Disease Control (1982e). Epidemiologic Notes and Reports Pneumocystis carinii Pneumonia among Persons with Hemophilia A. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 365. http://hiv.net/link.php?id=149
20. Centers for Disease Control (1982f). Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) among Patients with Hemophilia A. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 644. http://hiv.net/link.php?id=151
21. Centers for Disease Control (1982g). Epidemiologic Notes and Reports Possible Transfusion- Associated Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) – California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31, 652. http://hiv.net/link.php?id=150
22. Centers for Disease Control (1982h). Unexplained Immunodeficiency and Opportunistic Infections in Infants -- New York, New Jersey, California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 665. http://hiv.net/link.php?id=152
23. Centers for Disease Control (1982i). Epidemiologic Notes and Reports Immunodeficiency among Female Sexual Partners of Males with Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) -- New York. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31, 697. http://hiv.net/link.php?id=154
24. Centers for Disease Control (1982j). Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) in Prison Inmates -- New York, New Jersey. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 700. http://hiv.net/link.php?id=153
25. Centers for Disease Control (1983). Current Trends Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Update. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1983, 33: 309-11. Volltext: http://hiv.net/link.php?id=143
26. Centers for Disease Control (1985a). Provisional Public Health Service inter-agency recommendations for screening donated blood and plasma for antibody to the virus causing acquired immunodeficiency syndrome. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1985, 34: 1-5. http://hiv.net/link.php?id=157
27. Centers for Disease Control (1985b). International Notes Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome – Europe. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1985, 34: 147. http://hiv.net/link.php?id=156

28. Centers for Disease Control (1985c). Current Trends Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome -- United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1985, 34: 245. http://hiv.net/link.php?id=155

29. Centers for Disease Control (1986). Recommendations for preventing transmission of infection with human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus during invasive procedures. CDC, Department of Health and Human Services. Ann Intern Med 1986, 104: 824-5. http://amedeo.com/lit.php?id=3010783

30. Centers for Disease Control (1990). Possible transmission of HIV to a patient during an invasive dental procedure. MMWR 1990, 39: 489-93. http://hiv.net/link.php?id=158

31. Centers for Disease Control (1991a). Current trends preliminary analysis: HIV serosurvey of orthopedic surgeons, 1991. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1991, 40: 309-12. http://hiv.net/link.php?id=168

32. Centers for Disease Control (1991b). Update: Transmission of HIV infection during invasive dental procedures - Florida. MMWR 1991, 40: 377-81. http://hiv.net/link.php?id=159

33. Centers for Disease Control (1993a). Investigations of persons treated by HIV-infected health-care workers -- United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993, 42: 329-31. http://hiv.net/link.php?id=169

34. Centers for Disease Control (1993b). 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. MMWR 1992, 41(RR-17). http://hiv.net/link.php?id=184

35. Centers for Disease Control (1994). HIV transmission in household settings - United States. MMWR 1994, 43: 353-6. http://hiv.net/link.php?id=160

36. Centers for Disease Control. (1995). HIV transmission in a dialysis center. MMWR 1995, 44: 404-12. http://hiv.net/link.php?id=161

37. Ciesielski C, Marianos D, Ou CY, et al: Transmission of HIV in a dental practice. Ann Intern Med 1992, 116: 798 -805. http://amedeo.com/lit.php?id=1567094

38. Consensus Statement on Antiretroviral Treatment for AIDS in Poor Countries by Individual Members of the Faculty of Harvard University. 2001. http://hiv.net/link.php?id=182

39. Cowan MJ, Hellmann D, Chudwin D, et al. Maternal transmission of AIDS. Pediatrics 1984, 73: 382-6. http://amedeo.com/lit.php?id=6608091

40. Decamps MC. Iran, la fuite en arrière. Le Monde 2005; 2 Dezember: 26.

41. Deschamps MM, Fitzgerald DW, Pape JW, Johnson WD Jr. HIV infection in Haiti: natural history and disease progression. AIDS 2000, 14: 2515-21. http://amedeo.com/lit.php?id=11101063

42. Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. AIDS 2002, 16: 1521-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12131190

43. EuroHIV 2005. HIV/AIDS Surveillance in Europe: End-year report 2004, No. 71. http://hiv.net/link.php?id=257

44. European Study Group On Heterosexual Transmission Of HIV Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. Br Med J 1992, 304: 809-13. http://amedeo.com/lit.php?id=1392708

45. Friedland G, Kahl P, Saltzman B, et al. Additional evidence for lack of transmission of HIV infection by close interpersonal (casual) contact. AIDS 1990, 4: 639-44. http://amedeo.com/lit.php?id=2118767

46. Friedland GH, Saltzman BR, Rogers MF, et al. Lack of transmission of HTLV-III/LAV infection to household contacts of patients with AIDS or AIDS-related complex with oral candidiasis. N Engl J Med 1986, 314:344-9. http://amedeo.com/lit.php?id=3456076

47. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 1984, 224: 500-3. http://amedeo.com/lit.php?id=6200936

48. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981, 305:1425-31. http://amedeo.com/lit.php?id=6272109

49. Groopman JE, Sarngadharan MG, Salahuddin SZ, et al. Apparent transmission of human T-cell leukemia virus type III to a heterosexual woman with the AIDS. Ann Intern Med 1985, 102: 63-6. http://amedeo.com/lit.php?id=2981497

50. Hammer SM, Turmen T, Vareldzis B, Perriens J. Antiretroviral guidelines for resource-limited settings: The WHO's public health approach. Nat Med 2002, 8: 649-50.

51. Harris C, Small CB, Klein RS, et al. Immunodeficiency in female sexual partners of men with the AIDS. N Engl J Med 1983, 308: 1181-4. http://amedeo.com/lit.php?id=6221192

52. Hubert JB, Burgard M, Dussaix E, et al. Natural history of serum HIV-1 RNA levels in 330 patients with a known date of infection. AIDS 2000, 14: 123-31. http://amedeo.com/lit.php?id=10708282

53. Jean SS, Pape JW, Verdier RI, et al. The natural history of HIV 1 infection in Haitian infants. Pediatr Infect Dis J 1999, 18: 58-63. http://amedeo.com/lit.php?id=9951982

54. Kamradt T, Niese D, Brackmann HH, et al. Heterosexual transmission of HIV in hemophiliacs. Klin Wochenschr 1990, 68:1203-7. http://amedeo.com/lit.php?id=1981245

55. Kreiss JK, Kitchen LW, Prince HE, Kasper CK, Essex M. Antibody to human T-lymphotropic virus type III in wives of hemophiliacs. Evidence for heterosexual transmission. Ann Intern Med 1985, 102: 623-6. http://amedeo.com/lit.php?id=2984972

56. Kumarasamy N, Solomon S, Flanigan TP, Hemalatha R, Thyagarajan SP, Mayer KH. Natural history of HIV disease in southern India. Clin Infect Dis 2003, 36: 79-85. http://amedeo.com/lit.php?id=12491206

57. Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, et al. Estimated risk of transmission of the HIV by screened blood in the United States. N Engl J Med 1995, 333: 1721-5. http://amedeo.com/lit.php?id=7491134

58. Lee CA. The natural history of HIV disease in haemophilia. Blood Rev 1998, 12: 135-44. http://amedeo.com/lit.php?id=9745883

59. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study. J Infect Dis 2000, 181: 872-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10720507

60. MacKellar DA, Valleroy LA, Secura GM, et al. Repeat HIV testing, risk behaviors, and HIV seroconversion among young men who have sex with men: a call to monitor and improve the practice of prevention. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 76-85. http://amedeo.com/lit.php?id=11782594

61. Markowitz M, Mohri H, Mehandru S, et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. Lancet 2005; 365: 1031-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15781098

62. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. N Engl J Med 1981, 305:1431-8. http://amedeo.com/lit.php?id=6975437

63. Melbye M, Biggar RJ, Ebbesen P, et al. Seroepidemiology of HTLV-III antibody in Danish homosexual men: prevalence, transmission, and disease outcome. Br Med J 1984, 289: 573-5. http://amedeo.com/lit.php?id=6087972

64. Melbye M, Njelesani EK, Bayley A, et al. Evidence for heterosexual transmission and clinical manifestations of HIV infection and related conditions in Lusaka, Zambia. Lancet 1986, 2:1113-5. http://amedeo.com/lit.php?id=2877269

65. Molotilov V, Sofronova R, Gusseynova N. Rapid Increase in HIV Rates --- Orel Oblast, Russian Federation, 1999—2001. MMWR 2003; 52;657-60. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5228a1.htm

66. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS 1999, 13: 1933-42. http://amedeo.com/lit.php?id=10513653

67. Murphy DA, Mitchell R, Vermund SH, Futterman D. Factors associated with HIV testing among HIV-positive and HIV-negative high-risk adolescents: the REACH Study. Pediatrics 2002, 110: e36. http://amedeo.com/lit.php?id=12205286

68. Padian N, Marquis L, Francis DP, et al. Male-to-female transmission of HIV. JAMA 1987, 258: 788-90. http://amedeo.com/lit.php?id=3475478

69. Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe. Sicherheit der HIV-1-Diagnostika. http://www.pei.de/themen/hivdiasa.htm

70. Peterman TA, Stoneburner RL, Allen JR, Jaffe HW, Curran JW. Risk of HIV transmission from heterosexual adults with transfusion-associated infections. JAMA 1988, 259: 55-8. http://amedeo.com/lit.php?id=3334772

71. Phair JP. Determinants of the natural history of HIV type 1 infection. J Infect Dis 1999, 179 Suppl 2: S384-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10081512

72. Piot P, Quinn TC, Taelman H, et al. AIDS in a heterosexual population in Zaire. Lancet 1984, 2: 65-9. http://amedeo.com/lit.php?id=6146009

73. Pitchenik AE, Fischl MA, Spira TJ. AIDS in low-risk patients. Evidence for possible transmission by an asymptomatic carrier. JAMA 1983, 250: 1310-2. http://amedeo.com/lit.php?id=6224028

74. Pitchenik AE: AIDS in low-risk patients. Evidence for possible transmission by an asymptomatic carrier. JAMA 1983, 250:1310 -2. http://amedeo.com/lit.php?id=6224028

75. Pokrovsky VV, Eramova EU: Nosocomial outbreak of HIV infection in Elista, USSR. V. International Conference on AIDS 1989, Montreal, Abstract W.A.O.5.

76. Quinn TC, Mann JM, Curran JW, Piot P. AIDS in Africa: an epidemiologic paradigm. Science 1986, 234: 955-63. http://amedeo.com/lit.php?id=3022379

77. Redfield RR, Markham PD, Salahuddin SZ, et al. Frequent transmission of HTLV-III among spouses of patients with AIDS-related complex and AIDS. JAMA 1985, 253: 1571-3. http://amedeo.com/lit.php?id=2983127

78. Redfield RR, Markham PD, Salahuddin SZ, et al. Heterosexually acquired HTLV-III/LAV disease (AIDS-related complex and AIDS). Epidemiologic evidence for female-to-male transmission. JAMA 1985, 254: 2094-6. http://amedeo.com/lit.php?id=2995695

79. Redfield RR, Wright DC, Tramont EC. The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection. N Engl J Med 1986;314:131-2.

80. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz. Springer-Verlag 2000, 43:555–589. http://hiv.net/link.php?id=183

81. Risk factors for AIDS among Haitians residing in the United States. Evidence of heterosexual transmission. The Collaborative Study Group of AIDS in Haitian-Americans. JAMA 1987, 257: 635-9. http://amedeo.com/lit.php?id=3795445

82. RKI. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. Epideomiologisches Bulletin 2006a. http://hiv.net/link.php?id=172

83. RKI. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten und Trends. 2006b. http://hiv.net/link.php?id=229

84. Rogers AS, Froggatt JW, Townsend T, et al. Investigation of potential HIV transmission to the patients of an HIV-infected surgeon. JAMA 1993, 269: 1795-1801. http://amedeo.com/lit.php?id=8459510

85. Spira R, Lepage P, Msellati P, et al. Natural history of HIV type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. Pediatrics 1999, 104: e56. http://amedeo.com/lit.php?id=10545582

86. Stewart GJ, Tyler JP, Cunningham AL, et al. Transmission of human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) by artificial insemination by donor. Lancet 1985, 2: 581-5. http://amedeo.com/lit.php?id=2863597

87. UNAIDS. AIDS Epidemic Update 2005. http://hiv.net/link.php?id=227

88. Vergis EN, Mellors JW. Natural history of HIV-1 infection. Infect Dis Clin North Am 2000, 14: 809-25, v-vi. http://amedeo.com/lit.php?id=11144640

89. Vogt M, Luthy R, Bircher A, et al. Heterosexual transmission of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Dtsch Med Wochenschr 1985, 110: 1483-7. http://amedeo.com/lit.php?id=3875471

90. Wormser GP, Bittker S, Forseter G, et al. Absence of infectious HIV type 1 in "natural" eccrine sweat. J Infect Dis 1992, 165: 155-8. http://amedeo.com/lit.php?id=1345794

91. Ziegler JB, Cooper DA, Johnson RO, Gold J. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. Lancet 1985, 1:896-8. http://amedeo.com/lit.php?id=2858746

2. Der HIV-Test

Wolfgang Preiser, Stephen Korsman

Das Wissen um eine HIV-Infektion hat heute – im Gegensatz zu früher – eine große therapeutische Relevanz. Deshalb ist es in den letzten Jahren zu einem Bewusstseinswandel gekommen: Galt ein HIV-Test früher als schwerwiegender Eingriff in die Rechte des Betroffenen, steht der Behandler in der HAART-Ära geradezu in der Pflicht, dem Patienten notfalls nachdrücklich zu einem HIV-Test zu raten – nur die, die wissen, dass sie mit HIV infiziert sind, können ihre Lebenserwartung durch eine HAART verlängern. Ein HIV-Test kann auch im Interesse Dritter wichtig sein – Beispiele sind die Testung eines Indexpatienten nach Nadelstichverletzungen sowie das Screening schwangerer Frauen. Neben der Individualdiagnostik werden HIV-Tests in großer Zahl zum Blut- und Organspender-Screening zur Gewährleistung der Infektionssicherheit verwendet sowie (oft anonymisiert) zur epidemiologischen Überwachung (UNAIDS, 1997a und 2001).

Wie testen?

Die HIV-Infektion wird in der Regel indirekt, d. h. über den Nachweis virusspezifischer Antikörper diagnostiziert (Gürtler 1996). Diese sind als Marker der humoralen Immunreaktion bei praktisch allen HIV-Infizierten nachweisbar und gleichbedeutend mit einer chronisch-aktiven HIV-Infektion. Im Gegensatz zu vielen anderen Viren bedeuten sie also nicht, dass eine Immunität vorliegt. Fälle nachgewiesener HIV-Infektion bei dauerhaft fehlender Antikörperreaktivität sind extrem selten und spielen in der Praxis so gut wie keine Rolle (Connick 2005, Kassutto 2005).

Neben der indirekten ist auch eine direkte Diagnose möglich: entweder durch Nachweis des infektionsfähigen Virus (mittels Zellkultur – nur in Labors der biologischen Sicherheitsstufe 3), viralen Antigens (p24-Antigen-ELISA) oder viraler Nukleinsäure (= Virusgenom; NAT = nucleic acid testing). Zur Klärung des Infektionsstatus ist der direkte Virusnachweis nur selten erforderlich, beispielsweise bei Verdacht auf akute oder vertikal übertragene Infektion (siehe unten).

Neben qualitativen („ja/nein"-Aussage) haben quantitative Tests zum Virusnachweis eine große Bedeutung. Die Konzentration viraler RNA im Plasma, die sogenannte „Viruslast", ist zu einem unentbehrlichen Hilfsmittel zur Steuerung der antiretroviralen Therapie geworden (Berger 2001). Mit „HIV-Test" (gelegentlich fälschlich „AIDS-Test") meint man aber fast immer den Test auf HIV-spezifische Antikörper als Infektionsmarker.

HIV-Antikörper-Diagnostik

Die Testung auf HIV-Antikörper erfordert mindestens zwei unterschiedliche Tests:

1. Suchtest (Screening-Test) und
2. Bestätigungstest

Die meisten Suchtests basieren auf dem Prinzip des ELISA (**e**nzyme **l**inked **i**mmuno **s**orbent **a**ssay) oder verwandter Testformate (UNAIDS, 1997b). Suchtests müs-

sen äußerst empfindlich (sensitiv) sein, um die Wahrscheinlichkeit falsch-negativer Ergebnisse gering zu halten. Auch Antikörper geringer Aktivität müssen erfasst werden, z. B. früh nach einer Primärinfektion.

Wenn das Ergebnis eines Suchtests reaktiv (positiv) ist, muss es durch (mindestens) einen Bestätigungstest abgesichert werden. Nie sollte allein auf der Grundlage eines reaktiven („positiven“) Suchtests eine HIV-Infektion diagnostiziert werden!

Suchtest

Viele kommerzielle ELISA-Suchtests werden als 96-Loch-Mikrotiterplatten angeboten; daneben gibt es eine Reihe anderer kommerziell verfügbarer Testformate. Suchtests werden häufig automatisiert durchgeführt, so daß große Zahlen von Patientenproben sicher und kostengünstig abgearbeitet werden können. So genannte Schnelltests werden unten gesondert behandelt.

Allen Antikörpertests liegt das Prinzip einer spezifischen Antigen-Antikörper-Reaktion zugrunde. Tests der 1. Generation verwendeten aus Zellkultur gewonnenes HIV-„Vollvirus“-Antigen, solche ab der 2. Generation rekombinant erzeugte Virusproteine oder synthetische Peptide, die immundominante Epitope darstellen.

Um bei „exotischen“ Virusstämmen ein falsch-negatives Ergebnis zu vermeiden, müssen die verwendeten Antigene Antikörper gegen alle in Frage kommenden Virustypen (HIV-1, HIV-2) und -subtypen (HIV-1-N, HIV-1-O, HIV-1-M) erfassen (UNAIDS/WHO, 1992 und 1997). Wegen der Kreuzreaktivität ist eine serologische Differenzierung zwischen Infektionen mit verschiedenen Virus(sub)typen jedoch nur mit Hilfe spezieller Tests möglich.

Bei den meisten ELISA-Tests ist Virusantigen auf der sogenannten Festphase (z. B. auf dem Boden der Näpfchen der Mikrotiterplatte) gebunden. Gibt man Patientenserum hinzu, das Antikörper gegen diese Antigene enthält, kommt es zu einer spezifischen Antikörper-Antigen-Bindung. Durch einen Waschschritt werden alle nicht gebundenen Serumbestandteile, einschließlich aller sonstigen, nicht gegen HIV gerichteten Antikörper entfernt.

An das Virusantigen gebundene Antikörper werden anschließend durch Zugabe eines enzymmarkierten „Konjugates“ nachgewiesen. Das Konjugat kann entweder ein gegen menschliche Antikörper gerichteter Zweitantikörper z. B. von der Ziege sein („Antiglobulin“-Test) oder wiederum Virusantigen (oft dasselbe wie auf der Festphase: „immunometrischer“ oder Sandwich-Test; Tests der 3. Generation; diese erkennen Antikörper aller Klassen), jeweils an ein Enzymmolekül gekoppelt. Wiederum entfernt ein Waschschritt alles ungebundene Konjugat.

Schließlich wird ein Substrat zugegeben. Wenn im vorausgegangenen Schritt Konjugat gebunden wurde, wird dieses Substrat durch die Aktivität des im Konjugat enthaltenen Enzymes umgesetzt, wodurch es zum Farbumschlag kommt. Die gemessene Intensität („optical density“, O.D.) dieser Farbreaktion ist proportional zum Antikörpergehalt der Probe. Positive und negative Kontrollproben müssen bei jedem Testansatz mitgeführt werden, und ihre O.D.-Werte werden oft zur Berechnung eines „Cut-off“-Wertes verwendet, um positive von negativen Werten zu unterscheiden.

Eine weitere häufig verwendete Methode ist der MEIA (microparticle enzyme immunoassay). Er basiert auf demselben Prinzip wie ein ELISA, jedoch besteht die

„Festphase“ aus Mikropartikeln in flüssiger Lösung. Der Nachweis erfolgt durch Zurückhalten der Partikel auf einer Membran und Messung der Enzymaktivität.

Einen Sonderfall stellen „kompetitive“, meist hoch-spezifische Tests dar: Hierbei werden gleichzeitig mit dem Patientenserum enzymmarkierte HIV-Antikörper auf die Festphase gegeben. Diese konkurrieren mit dem Patienten-Antikörper um die Antigen-Bindungsstellen. Hat der Patient keine HIV-Antikörper, stehen dem enzymmarkierten Antikörper alle Bindungsstellen zur Verfügung, und der Farbumschlag nach Zugabe eines konjugierten Zweitantikörpers und des Substrates fällt entsprechend stark aus. Und umgekehrt: Je mehr spezifische Antikörper das Patientenserum aufweist, desto schwächer der Farbumschlag. Die Farbreaktion fällt hierbei also umgekehrt proportional zum Antikörpergehalt der Patientenprobe aus.

Die verschiedenen Formate haben unterschiedliche Vor- und Nachteile, und es ist daher wesentlich, zu wissen, auf welchem Format der jeweilige Test beruht.

Antikörpertests der 4. Generation kombinieren den HIV-Antikörpernachweis mit dem Nachweis des viralen p24-Antigens, um Virusantigen in der Patientenprobe noch vor der Bildung virusspezifischer Antikörper zu detektieren und so die „diagnostische Lücke“ (s. u.) zu verkleinern (Brust 2000). Dies ist in vielen Fällen sinnvoll, jedoch kann die Bestätigungstestung u. U. Probleme aufwerfen.

Die Genauigkeit eines Tests ist die Kombination zweier Faktoren: der Sensitivität (Empfindlichkeit) und der Spezifität. Sensitivität bezeichnet die Fähigkeit eines Tests, positive Proben richtigerweise als positiv zu identifizieren, Spezifität hingegen seine Fähigkeit, negative Proben richtigerweise als negativ zu identifizieren.

ELISA-Suchtests auf HIV sind extrem sensitiv (an die 100 %), was bedeutet, dass auch sehr geringe Mengen HIV-Antikörper – z. B. früh nach Infektion – nachgewiesen werden. Dies verringert das Risiko eines „falsch negativen“ Testergebnisses. Ist ein ELISA-Test 6 Monate nach einer potentiellen Ansteckung negativ, geht aufgrund der hohen Sensitivität die Wahrscheinlichkeit, mit HIV infiziert zu sein, praktisch gegen Null, sofern ein geeigneter Test verwendet wird (Preiser 2000).

Bis zum Inkrafttreten der in vitro-Diagnostika-Richtlinie 98/79/EG mussten HIV-Tests in Deutschland durch das Paul Ehrlich-Institut in Langen zugelassen werden. Für ab dem 07.12.2003 erstmals verkaufte HIV-Tests gilt das Medizinproduktegesetz; solche Produkte müssen die CE-Kennzeichnung aufweisen. Dabei wird unter anderem geprüft, ob ein neu zuzulassender HIV-Suchtest 600 HIV-positive Proben, darunter 200 HIV-2-positive, aus verschiedenen Infektions- bzw. Krankheitsstadien zu 100 % erkennen kann.

Bei Screening-Tests liegt das Hauptaugenmerk auf höchster Sensitivität, denn jede übersehene Infektion kann schlimme Folgen haben. Dies bedingt jedoch eine geringere Spezifität. Das bedeutet, dass das Testergebnis gelegentlich „falsch positiv“ sein kann. Der Test zeigt dann fälschlicherweise das Vorhandensein von Antikörpern gegen HIV an. Falsch positive Ergebnisse werden zum Beispiel durch eine Stimulierung des Immunsystems hervorgerufen (Virus-Infektionen, Schwangerschaft, Impfungen, Autoimmunerkrankungen). Die derzeit in Deutschland zugelassenen HIV-Suchtests weisen eine Spezifität von mindestens 99,5 % auf; das heißt, von 4.000 getesteten HIV-negativen Proben von Blutpendern dürfen maximal 20 ein falsch-reaktives Testergebnis aufweisen. Wegen der test-immanenten Möglich-

keit einer unspezifischen Reaktivität ist es besser, von „reaktivem“ Suchtest-Ergebnis zu sprechen als von „positivem“, um Missverständnisse zu vermeiden.

Um falsch positive (End-)Ergebnisse zu vermeiden, muss jeder reaktive ELISA-Test mit einem Bestätigungstest (Western-Blot oder IFT) kontrolliert werden. Erst dann sollte von einem „positiven HIV-Test“ gesprochen werden!

Laborfehler im eigentlichen Sinne sind selten, aber nie völlig auszuschließen (z. B. Verwechslung, Verschleppung von positivem Material beim Pipettieren etc.).

Wichtig: Ein reaktiver Suchtest macht noch keine HIV-Infektion! Nur der positive Bestätigungstest erlaubt die Diagnose, und normalerweise sollte erst ein bestätigtes Ergebnis dem Patienten mitgeteilt werden. Außerdem sollte möglichst eine zweite Probe getestet werden, vor allem wenn es sich um ein unerwartet positives Testergebnis handelt – die erste Probe könnte falsch beschriftet oder vertauscht worden sein. Bei "erwartet positivem" Testergebnis kann die dann notwendige Viruslast-Testung die zweite Antikörpertestung ersetzen.

Bestätigungstest

Hierfür ist in Deutschland (und den USA) ein Western-Blot- oder ein Immunfluoreszenz-Test (IFT, IFA) vorgeschrieben. In anderen Ländern (z. B. Großbritannien) kann eine Bestätigung durch Verwendung mehrerer verschiedener Immunoassays in definierter Abfolge erfolgen; diese Test-Algorithmen sind preiswerter und objektiver als der Western-Blot (Tamashiro 1993).

Der Western-Blot ist eine Methode, bei der Virus in Zellkulturen vermehrt, aufgereinigt und denaturiert (d. h. in seine Bestandteile zerlegt) und die verschiedenen Virusproteine mittels Elektrophorese entsprechend ihrem Molekulargewicht aufgetrennt werden. Anschließend werden sie auf eine Nitrocellulose-Membran übertragen (geblottet) und mit Patientenserum inkubiert. Sind im Serum gegen entsprechende virale Proteine gerichtete Antikörper vorhanden, binden sie sich an diese Proteine. Diese Antigen-Antikörper-Reaktion wird durch einen enzymmarkierten Zweitantikörper und passendes Substrat auf dem Teststreifen sichtbar gemacht, wobei die so genannten „Banden“ auftreten.

Die Proteine von HIV auf dem Western-Blot werden bezeichnet mit „p“ (für Protein) oder „gp“ (für Glykoprotein), gefolgt von der relativen Molekülmasse (x 1000). Sie werden (am Beispiel des HIV-1-Western-Blots) in drei Gruppen eingeteilt: die env- oder Hüllproteine (gp41, gp120, gp160), die gag- oder Kernproteine (p18, p24/25, p55) und die pol- oder Polymerase-Proteine (p34, p40, p52, p68).

Der Western-Blot wird als Bestätigungstest nur dann durchgeführt, wenn der Suchtest reaktiv war. Es gibt HIV-1- und HIV-2-Western-Blots. Das Ergebnis des Western-Blots kann positiv oder negativ sowie (bei inkomplettem Bandenmuster) auch uneindeutig (grenzwertig oder unspezifisch) ausfallen.

Die Kriterien, die erfüllt sein müssen, um ein HIV-Western-Blot-Ergebnis als positiv zu beurteilen, werden uneinheitlich definiert. Das amerikanische Rote Kreuz verlangt mindestens drei Banden, darunter je eine gag-, pol- und env-Bande. Die US-Zulassungsbehörde FDA verlangt eine p24-, eine p34- sowie eine gp41- oder gp120/160-Bande (CDC, 1989). Nach einer WHO-Empfehlung kann ein Western-Blot dagegen schon bei lediglich zwei env-Banden als positiv beurteilt werden. In Deutschland gilt die DIN-Norm 58 969 Teil 41 („Serodiagnostik von Infektions-

krankheiten – Immunoblot“) (Deutsches Institut für Normung, 2000); danach ist eine Serumprobe dann HIV-positiv, wenn sie mit mindestens einem viralen Glykoprotein und einem der anderen HIV-Proteine reagiert. Alle anderen virusspezifischen Bandenmuster werden als fraglich angesehen.

Nachteile des Western-Blots sind der hohe Preis, der relativ hohe Aufwand sowie die unvermeidliche Subjektivität bei der Auswertung. In vielen Ländern wird daher ein Test-Algorithmus zur Bestätigung vorgezogen. Dieser besteht aus verschiedenen HIV-ELISA oder -Schnelltests mit bekannter Sensitivität und Spezifität im jeweiligen Untersuchungskollektiv, eingesetzt in definierter Abfolge. Die WHO empfiehlt die folgenden Strategien bei beschränkte Ressourcen (WHO 1992):

- Infektionsdiagnose bei einem klinisch Gesunden, sofern Populationsprävalenz <10 %: drei Tests;
- Diagnose bei einem klinisch Gesunden und Populationsprävalenz >10 % oder bei V. a. HIV-assoziierte Erkrankung unabhängig von der Prävalenz: zwei Tests;
- Screening von Blutspenden, sofern der Spender nicht über das Resultat informiert wird (!): ein Test.

Es ist ein spezifisches Problem der Suchtests der 4. Generation (die sowohl Antikörper als auch Virusantigen nachweisen), dass Bestätigungstests in der Phase vor der Antikörperbildung negativ ausfallen – denn sie weisen nur Antikörper, nicht aber Virusantigen nach. Eine reine Antigenreaktivität im Frühstadium einer HIV-Infektion kann durch Nukleinsäurenachweis bestätigt werden. In der Praxis gibt in solchen Fällen meist eine im Abstand einiger Tage als Verlaufskontrolle entnommene zweite Blutprobe Aufschluss.

Schnelltests (rapid / simple test devices)

Es gibt mittlerweile eine Reihe von HIV-Schnelltests, auch „point-of-care“-, „bedside“-Tests oder „rapid/simple test devices“ genannt. Diese basieren auf einem der vier immundiagnostischen Prinzipien Partikel-Agglutination, Immunodot (Dipstick), Immunofiltration oder Immunchromatografie (Giles 1999, Branson 2003). Meist kann Voll- oder Kapillarblut (aus Fingerbeere oder Ohrläppchen) verwendet werden. Das Abzentrifugieren erübrigt sich, und meist kann das Testergebnis in einer 15-30 Minuten abgelesen werden.

Etliche der Schnelltests haben eine interne Kontrolle in Form einer Kontrollbande, die anzeigt, ob das Probenmaterial und die Reagenzien richtig zugegeben wurden. Fehlt diese Bande, darf das Testergebnis nicht akzeptiert werden (wichtig zur Vermeidung falsch-negativer Resultate, wenn etwa bis zum Ablesen nicht lange genug gewartet wurde).

Schnelltests können zum Beispiel in der Notaufnahme nützlich sein, vor Notfall-Operationen, nach Nadelstichverletzungen und um die Rate „nicht abgeholter“ Testergebnisse zu minimieren. Hilfreich sind Schnelltests auch bei beschränkten Ressourcen (WHO 2004). Nichtsdestotrotz sollten an solche Tests dieselben Anforderungen gestellt werden wie an ELISA-Suchtests (WHO/UNAIDS 1998). In Industrieländern sollten Schnelltests nur zur ersten Orientierung verwendet werden und die Testung bei nächster Gelegenheit im Routine-Labor wiederholt werden. Problematisch sind bei Schnelltests – neben der unbedingt erforderlichen Schulung des

Durchführenden – oft auch Aufklärung und Einwilligung des Patienten. Ein auch von Laien durchführbarer HIV-Test birgt ausserdem die Möglichkeit des Missbrauchs (Zwangstestung von Gefangenen o.ä.).

Inzwischen wurden mehrere HIV-Schnelltests durch die FDA zugelassen (Greenwald 2006). Besorgniserregende Erfahrungen (mindestens fünf HIV-Infizierte wurden informiert, dass ihr reaktives Schnelltest-Ergebnis falsch-positiv, sie also HIV-negativ seien!) unterstreichen die Notwendigkeit einer adäquaten Bestätigungstestung (CDC 2004). Einige Schnelltests haben zudem eine geringere Sensitivität als bislang angenommen: In einer Untersuchung in Kapstadt hatte ein beträchtlicher Teil HIV-infizierter Kindern falsch-negative Schnelltestergebnisse (Claassen 2006).

Probenmaterialien

Meistens werden für die HIV-Antikörpertestung Serum oder EDTA-Plasma, gelegentlich auch Vollblut eingesetzt. Wenn die Probe nicht sofort verarbeitet wird, sollten Plasma oder Serum von den korpuskulären Blutbestandteilen entfernt werden, da Hämolyse zu Problemen führen kann. Immunglobuline können sogar aus Blutstropfen eluiert („herausgelöst“) werden, die auf Filterpapiere aufgebracht und getrocknet wurden (Sherman 2005). Solche "dried blood spots" werden beim (anonymen) Bevölkerungsscreening aus den Guthrietest-Proben Neugeborener (deren Antikörperprävalenz die der Mütter widerspiegelt) und in Ländern mit unzureichenden Kühl- und Transportmöglichkeiten eingesetzt. Vollständig getrocknete Blutproben HIV-Infizierter stellen kein Infektionsrisiko dar.

Alternativ können bei einigen Tests auch Urin oder Mundflüssigkeit (orales Transsudat, oft inkorrekt als „Speichel“ bezeichnet) verwendet werden (Tamashiro 1994; King 2000). 2004 wurde ein oraler Schnelltest der Firma OraSure Technologies FDA-zugelassen. Angeblich ermöglicht er einen Nachweis von Antikörpern gegen HIV-1 oder HIV-2 mit einer Sensitivität von 99,3 % und einer Spezifität von 99,9 %. Weil Sensitivität und Spezifität nicht-invasiver Tests meistens deutlich geringer sind, sollte, wenn möglich, Blut als Probenmaterial verwendet werden. In jedem Falle macht ein reaktives Testresultat eine Bestätigungstestung notwendig.

Testleistung

HIV-Antikörpertests zählen zu den besten immunologischen Tests. Sensitivität (hoch = wenige falsch-negative Ergebnisse) und Spezifität (hoch = wenige falsch-positive Ergebnisse) sind die beiden wichtigsten Parameter. In der Praxis interessieren jedoch weniger Sensitivität und Spezifität eines Tests als vielmehr sein prädiktiver Wert (Vorhersagewert). Der positive prädiktive Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Patient mit positivem Testergebnis auch wirklich infiziert ist; umgekehrt drückt der negative prädiktive Wert die Wahrscheinlichkeit aus, mit der ein Patient mit negativem Testergebnis tatsächlich nicht infiziert ist.

Tabelle 1: Diagnostische Vierfeldertafel.

		Testergebnis:	
		positiv	negativ
Infektionsstatus des Patienten (Referenztest):	positiv	richtig-positiv	falsch-negativ
	negativ	falsch-positiv	richtig-negativ

- Sensitivität
  = Anzahl richtig-positiv / (Anzahl richtig-positiv + Anzahl falsch-negativ)
  = Wahrscheinlichkeit eines positiven Tests, wenn der Patient infiziert ist
- Spezifität
  = Anzahl richtig-negativ / (Anzahl richtig-negativ + Anzahl falsch-positiv)
  = Wahrscheinlichkeit eines negativen Tests, wenn der Patient nicht infiziert ist
- Positiver Vorhersagewert (positiver prädiktiver Wert = PPV)
  = Anzahl richtig-positiv / (Anzahl richtig-positiv + Anzahl falsch-positiv)
  = Wahrscheinlichkeit, dass ein positiv getesteter Patient wirklich infiziert ist
- Negativer Vorhersagewert (negativer prädiktiver Wert = NPV)
  = Anzahl richtig-negativ / (Anzahl richtig-negativ + Anzahl falsch-negativ)
  = Wahrscheinlichkeit, dass ein negativ getesteter Patient nicht infiziert ist

Der prädiktive Wert eines Tests hängt nicht nur von seiner Sensitivität und Spezifität ab, sondern auch von der HIV-Prävalenz (der Vor-Test-Wahrscheinlichkeit, positiv bzw. negativ zu sein) in der getesteten Population. Zwei Beispiele sollen dies verdeutlichen.

Beispiel 1: Hohe HIV-Prävalenz: 10 % (d.h. 10 pro 100 sind infiziert)

Bei Verwendung eines Tests mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 99 % (1 falsch-positiver auf 100), und bei Testung von 1000 Patienten, wird man das folgende Ergebnis erhalten:

- 100 richtig-positive auf 1000
- 10 falsch-positive auf 1000
- Positiver Vorhersagewert: 100 richtig-positive / 110 gesamt positive = 91%

Beispiel 2: Niedrige HIV-Prävalenz: 0.1 % (d.h. 1 pro 1000 ist infiziert)

Bei Verwendung desselben Tests (Sensitivität 100 %, Spezifität 99 %), und bei Testung von 1000 Patienten, wird man das folgende Ergebnis erhalten:

- 1 richtig-positiver auf 1000
- 10 falsch-positive auf 1000
- Positiver Vorhersagewert: 1 richtig-positiver / 11 gesamt positive = 9,1 %

Im ersten Beispiel sind über 90 % der positiv Getesteten auch tatsächlich infiziert, im zweiten nur weniger als jeder 10.! Die Abbildung 1 illustriert diesen Zusammenhang weiter anhand fiktiver Populationen mit HIV-Seroprävalenzen zwischen 0,02 % (europäische Blutspender) und 20 % (sexuell aktive Bevölkerungsgruppen in Hochendemieländern). Man erkennt, dass die Mehrzahl der positiven (oder genauer ausgedrückt, reaktiven) Testergebnisse bei ersteren falsch-positiv sind: Nur 4,8 % der hier positiv Getesteten sind wirklich infiziert! Umgekehrt sind 98 % der positiven Testergebnisse im Hochrisikokollektiv mit einer Durchseuchung von 20 % „echt“ (weswegen man laut WHO in Ausnahmefällen hier auf einen Bestätigungstest verzichten kann).

In Deutschland ist nur ein geringer Teil der im Suchtest reaktiven Blutspender (mit extrem niedriger HIV-Prävalenz) tatsächlich infiziert. Da jede Suchtest-Reaktivität mittels eines Bestätigungstests überprüft werden muss, bevor der Betroffene informiert wird, sollte dieses Phänomen eigentlich keine größeren Konsequenzen haben; denn wenn der Western-Blot das reaktive ELISA-Ergebnis nicht bestätigt, so ist der Patient bzw. Blutspender eben nicht HIV-"positiv"! Doch wird es leider oft ins Feld geführt, um die vermeintliche Minderwertigkeit von HIV-Tests zu „belegen".

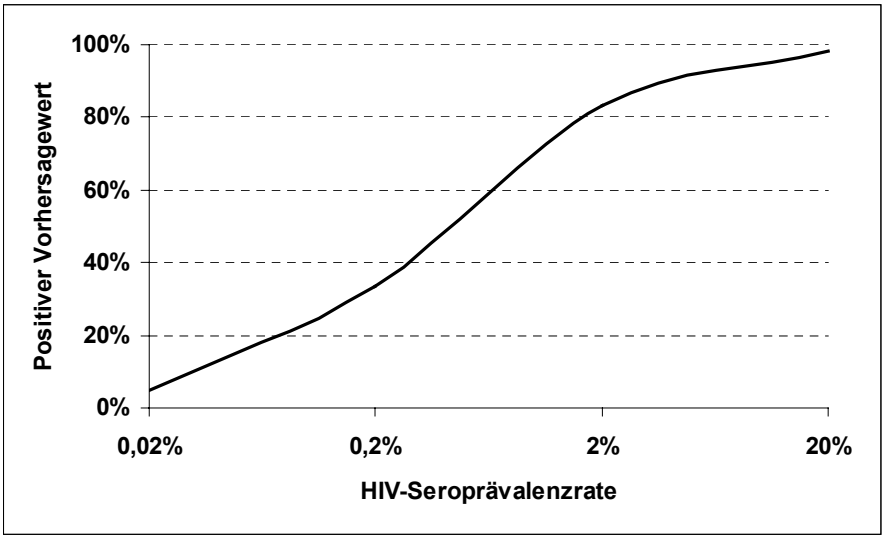


Abbildung 1: Beispiel für die Abhängigkeit des positiven Vorhersagewertes von der Seroprävalenz in der untersuchten Population. Annahme: Jeweils 10.000 Personen aus Populationen mit Seroprävalenzen von 0,02 % bis zu 20 % werden getestet mit einem Antikörpertest, der eine (hier vorgegebene) Spezifität von 99,6 % aufweist (d. h. es kommt zu 40 falsch-positiven Resultaten auf 10.000 Getestete).

Die „diagnostische Lücke"

Nach einer Infektion dauert es einige Wochen, bis der Körper nachweisbare Antikörper produziert (sogenannte „diagnostische Lücke" oder „diagnostisches Fenster", Busch 1997). Der Umschlag von negativ nach positiv wird „Serokonversion" bezeichnet. Die derzeit verwendeten Suchtests können Antikörper sechs Wochen nach Neuinfektion zu etwa 80 % und ab der 12. Woche zu annähernd 100 % erkennen; nur sehr selten wird eine Infektion erst nach 3 oder gar 6 Monaten erkannt.

Suchtests der 4. Generation verkürzen das „diagnostische Fenster" durch den simultanen Nachweis von Virusantigen (Gürtler 1998, Ly 2001). Obwohl diese Tests früher im Verlauf einer akuten Primärinfektion positiv werden, kann sich dann aus methodischen Gründen ein zweites „diagnostisches Fenster" ergeben, in dem die Tests wieder negativ werden können (Meier 2001).

Bei beginnender Serokonversion ist der Antikörper-Suchtest zunächst grenzwertig oder nur schwach reaktiv. Beim zur Bestätigung durchgeführten Western-Blot sind zu diesem Zeitpunkt oft noch gar keine Banden nachweisbar oder nur ein unvollständiges Bandenmuster; häufig erscheint die p24-Bande als erste. Die Befundkon-

stellation in solchen Fällen unterscheidet sich oft nicht von der bei Nicht-Infizierten mit unspezifischer Reaktivität; auch hier kommen nicht selten isolierte p24-Banden vor. Es ist deshalb wichtig, dass dem Labor wesentliche Angaben (z. B. „V.a. Primärinfektion“, „Routinescreening“ etc.) gemacht werden.

Meistens lassen sich unklare Fälle durch eine Verlaufskontrolle rasch klären. Bei beginnender Serokonversion nimmt die Seroreaktivität innerhalb weniger Tage signifikant zu, und binnen weniger Wochen wird ein vollständiges Bandenmuster im Western-Blot nachweisbar. Von den individuellen Umständen hängt es auch ab, ob bereits zu Beginn zu einem Virus-Direktnachweis z. B. mittels PCR geraten wird. Vorsicht: Eine medikamentöse Postexpositionsprophylaxe kann den Direktnachweis erschweren und eventuell auch eine Serokonversion hinauszögern.

Man kann sich die allmähliche Zunahme der Seroreaktivität im Laufe der Serokonversion für epidemiologische Studien zunutze machen, um die Inzidenz bzw. Neuinfektionsrate zu messen – im Gegensatz zur gewöhnlichen Antikörpertestung, die nur die HIV-Prävalenz erfasst. Verschiedene Methoden werden eingesetzt:

„Detuned“ Teststrategien schätzen durch Kombination empfindlicher mit weniger empfindlichen Antikörpertests ab, bei welchem Anteil positiver Proben erst relativ kürzlich Primärinfektionen abgelaufen sind (Constantine 2003, Parekh 2005).

Aviditätstests unterscheiden durch Verwendung von Substanzen, die schwächere Antigen-Antikörper-Bindungen aufbrechen (wie sie bei „unreifen“ Antikörpern früh nach einer Primärinfektion vorliegen), mittels eines errechneten "Aviditätsindex" zwischen einer hohen (= alte Infektion) und einer niedrigen (= kürzlich erfolgte Infektion) Avidität (Suligoi 2002, Puchhammer-Stöckl 2005).

BED IgG capture ELISA – früh nach einer Primärinfektion ist das Verhältnis zwischen HIV-spezifischen und gegen andere Antigene gerichteten Antikörpern niedrig, im späteren Verlauf höher. Durch Abfangen aller IgG-Moleküle kann man den Anteil HIV-spezifischer Antikörper bestimmen anhand der Menge an HIV-Antigen, welches daran bindet. „BED“ bezieht sich auf die Subtypen B, E und D im kommerziell verfügbaren Test (Dobbs, 2004).

Wichtig ist, dass diese Testmethoden NICHT geeignet sind, um individuell eine frische HIV-Infektion zu diagnostizieren, sondern nur für epidemiologische Untersuchungen der HIV-Inzidenz verwendet werden sollen.

HIV-Nukleinsäure-Nachweis

Eine HIV-Infektion kann auch durch das Virus selbst nachgewiesen werden. Erforderlich ist dies nur bei speziellen Fragen wie bei Verdacht auf eine Primärinfektion oder zur Testung von Babies infizierter Mütter.

Virale Nukleinsäure (d. h. Virusgenom) kann mit verschiedenen Verfahren nachgewiesen werden, wie provirale cDNA in Leukozyten (EDTA-Vollblut) oder virale RNA im zellfreien Kompartiment (EDTA-Plasma bzw. EDTA-Vollblut).

Zum Nukleinsäurenachweis gibt es verschiedene kommerzielle und „in house“-Methoden. Diese basieren auf der Polymerase-Kettenreaktion (PCR), der branched-DNA (b-DNA)-Methode, der Nukleinsäure-Sequenz-basierten Amplifikation (NASBA), der Ligase-Kettenreaktion (LCR) oder der real-time PCR. Die meisten

Tests stellen hohe Anforderungen an Laborausstattung, Qualifikation des Personals etc. und sind aufwendig, relativ fehleranfällig und teuer.

Die qualitative Testung auf Virusgenom dient als Infektionsmarker. Sie ergänzt die Antikörper-Diagnostik in besonderen Fällen (Verdacht auf frische Primärinfektion, Neugeborenes einer infizierten Mutter – siehe weiter unten).

Der quantitative Nachweis von HIV-RNA aus dem Plasma (sog. Viruslast-Testung) dient als prognostischer Marker, zur Therapiekontrolle und zur Abschätzung der Infektiosität (Berger 2002). Die empfindlichsten Tests können bis zu 50 Kopien/ml nachweisen. Als prognostischer und therapeutischer Marker ist die Viruslast-Testung aus der Klinik nicht mehr wegzudenken. Leider können sich viele Entwicklungsländer die derzeit verfügbaren Tests nicht leisten (Drosten 2006, Fiscus 2006).

Bei Verwendung von Viruslast-Tests zum Nachweis einer fraglichen HIV-Infektion (z.B. bei vermuteter frischer Infektion im „diagnostisches Fenster“) können auch bei Nichtinfizierten unter Umständen vermeintliche Viruslast-Werte bis zu etwa 1500 Kopien/ml ermittelt werden, mit potentiell verheerenden Folgen (siehe unten)!

Das Risiko der HIV-Übertragung durch Transfusion von Blut (oder durch Organtransplantate) ist durch sorgfältige Spenderauswahl – um Personen mit potentiellen Risikofaktoren für „blood-borne“ Infektionskrankheiten (neben HIV vor allem Hepatitis B und C) auszuschließen – und durch Spenderscreening enorm reduziert worden. Dazu ist in vielen Ländern inzwischen zusätzlich zu höchst empfindlichen Antikörpertests der HIV-Genomnachweis vorgeschrieben.

Es wurde vorgeschlagen, den Genomnachweis zum Screening von gepoolten (aus mehreren Einzelproben zusammengemischten) oder ungepoolten Proben seronegativer Patienten in Hochrisikogruppen einzusetzen, um frische Infektionen im "diagnostischen Fenster" zu erkennen (Pilcher 2004, Pilcher 2005).

Testergebnisse

Falsch positive Ergebnisse sind bei einer angemessenen Bestätigungstestung sehr selten. Ein im Western-Blot bestätigt positives Ergebnis belegt daher das Vorhandensein HIV-spezifischer Antikörper und somit das Vorliegen einer HIV-Infektion.

Ein positives Testergebnis (d. h. Such- und Bestätigungstest positiv und Verwechslung durch eine zweite Probe ausgeschlossen) bedeutet, dass die getestete Person

- HIV-infiziert ist (d. h. das Virus hat, das AIDS verursachen kann) – außer bei Neugeborenen (s. unten) und
- potentiell andere Menschen mit HIV infizieren kann.

Ein negatives Testergebnis bedeutet:

- HIV-Antikörper wurden im Blut der getesteten Person zum Testzeitpunkt nicht nachgewiesen.

Dies bedeutet NICHT notwendigerweise, dass die Person nicht mit HIV infiziert ist: Der Test könnte theoretisch in die „diagnostische Lücke“ fallen. Antikörpernegative Personen können hoch-virämisch und besonders infektiös sein! Jenseits der diagnostischen Lücke ist ein ELISA-Test nur sehr selten „falsch negativ“. In

diesen Fällen bedeutet ein negativer Test also, dass die Person nicht mit HIV infiziert ist – immer unter der Annahme, dass in der Zwischenzeit kein weiterer Risikokontakt stattgefunden hat.

Bei einem (seltenen) „uneindeutigen" Ergebnis im Bestätigungstest sollte die Testung kurzfristig mit einer weiteren Blutprobe wiederholt werden. Insbesondere bei klinischer Symptomatik (Fieber, Lymphknotenschwellung, Ausschlag, neurologische Symptome) besteht der Verdacht auf eine akute HIV-Infektion, bei der die Serokonversion gerade erst begonnen hat, erste Antikörper damit zwar nachweisbar sind, die vollständige Bandbreite der Antikörper aber noch nicht vorhanden ist.

Bei uneindeutigem Western-Blot und klinischem und/oder anamnestischem Verdacht auf eine akute Primärinfektion sollte möglichst sofort ein Virus-Genomnachweis versucht werden, um eine akute HIV-Infektion zu erkennen.

Cave: Wenn bei Verdacht auf eine frische Primärinfektion zum Virusgenomnachweis ein quantitativer HIV-RNA-Test aus dem Plasma durchgeführt wird, so muss bedacht werden, dass sich hiermit gelegentlich falsch positive Resultate ergeben (Rich 1999). Dabei handelt es sich um methodenbedingte, relativ niedrige Viruslastwerte, wie sie bei einer akuten Infektion (mit normalerweise sehr hoher Viruslast) unwahrscheinlich sind. Beachtet man dies nicht, so wird die Diagnose fälschlicherweise auf „infiziert" lauten, mit möglicherweise schlimmen Folgen!

Sonderfall: Neugeborene HIV-infizierter Mütter

Obgleich das Mutter-Kind-Übertragungsrisiko gering ist (siehe *Schwangerschaft und HIV*, Seite 335), bleibt eine Diagnostik HIV-exponierter Neugeborener essentiell. Normalerweise sind bis zum Alter von etwa 12–15 Monaten HIV-Antikörper nachweisbar, selten auch jenseits von 18 Monaten. Diese mütterlichen „Leih-Antikörper" werden ab der 30. Schwangerschaftswoche als physiologischer „Nestschutz" transplazentar übertragen, sind bei HIV allerdings ohne protektive Wirkung. Die Reaktivität positiver Antikörpertests nimmt im Laufe der Zeit ab. Früher musste man einen signifikanten Rückgang abwarten und konnte erst nach einem dreiviertel Jahr oder länger eine kindliche Infektion sicher ausschließen (Newell 1995). Persistieren HIV-Antikörper bei einem exponierten Kind über 15 Monate, liegt normalerweise eine HIV-Infektion vor.

Heute ermöglicht die PCR eine rasche Diagnose. Es ist bislang nicht geklärt, ob der Nachweis von proviraler (intrazellulärer) HIV-cDNA (aus Leukozyten) oder von (extrazellulärer) HIV-RNA (aus dem Blutplasma) empfindlicher ist. Auf alle Fälle müssen alle positiven Testergebnisse möglichst umgehend aus einer weiteren Probe bestätigt werden.

Wichtig: Viele Methoden zum HIV-Nukleinsäure-Nachweis können bei „exotischen" (d. h. non-Subtyp-B) HIV-Subtypen (wie auch bei HIV-2) versagen und ein falsch-negatives Resultat liefern (Haas 1996). Daher sollte sicherheitshalber immer auch eine mütterliche Probe getestet werden – z. B. wenn die Mutter oder ihre Infektionsquelle nicht aus Europa stammt. Ist die Mutter (vor Therapiebeginn!) PCR-positiv, kann ein negatives Testresultat des Kindes verwertet werden. Bezüglich quantitativer RNA-Nachweismethoden gilt das bereits oben Angeführte zu fälschlicherweise niedrig-positiven Resultaten.

Bei exponierten Kindern werden zum Ausschluss einer HIV-Infektion mindestens zwei negative HIV-PCR-Befunde gefordert: der erste zwischen dem 1. und 4. Lebensmonat, der zweite nach dem 4. Lebensmonat, wegen der erst dann ausreichend hohen Aussagekraft zum Ausschluss einer kindlichen Infektion (Rossi 1992). Zusätzlich sollte schon im 1. Lebensmonat (aber erst einige Tage nach der Geburt, vorher ist eine Kontamination mit mütterlichem Virus möglich) eine Nukleinsäuretestung durchgeführt werden, da eine möglichst frühe Diagnose der kindlichen Infektion wegen der Pneumocystis-Prophylaxe und der antiretroviralen Frühtherapie in den ersten Lebensmonaten von Bedeutung ist. Ist bereits diese erste Probe positiv, muss man von einer intrauterinen Infektion ausgehen (seltener); kam es zu einer perinatalen Infektion unter der Geburt (häufigstes Szenario), dann lässt sich Virus erst in den späteren Proben nachweisen. Cave: Stillen bedeutet eine signifikante Übertragungsgefahr; das Gesagte gilt nur, wenn eine postnatale Infektionsmöglichkeit ausgeschlossen ist. Auch bei negativen HIV-PCR-Befunden sollte das Verschwinden der mütterlichen Antikörper bei HIV-1-exponierten Kindern mindestens einmal dokumentiert werden.

Sonderfall: berufliche HIV-Exposition

(siehe auch *PEP-Kapitel*, Seite 663)

Ist der Indexpatient bekannt, sollte er – nach ärztlicher Aufklärung und Einwilligung – auf HBsAg, HCV-Antikörper und HIV-Antikörper getestet werden. Unter Umständen (z. B. Wochenende) ist ein Schnelltest zu erwägen (s. o.). Weil jede Verzögerung einer medikamentösen HIV-PEP ihre Erfolgschancen mindert (Puro 2004, Panlilio 2005): Im Zweifelsfall lieber eine oder zwei Dosen PEP einnehmen und sie nach Eintreffen des negativen Testergebnisses absetzen.

Ist der Indexpatient seronegativ, ist die Möglichkeit, dass er sich – ohne klinische Anhaltspunkte für ein akutes retrovirales Syndrom – in der „diagnostischen Lücke" befindet, meist verschwindend gering. Ein direkter Virusnachweis (zum Ausschluss einer frischen Primärinfektion) ist daher im Normalfall nicht notwendig. Wichtig: Benutzte Injektionsnadeln etc. NICHT auf HIV-Antikörper oder -Genom testen! Aufwand, Kosten und die bleibende Unsicherheit (fragliche Aussagekraft) stehen in keinem Verhältnis zum äußerst geringen Infektionsrisiko.

Ist der Indexpatient HIV-positiv, sollten alle verfügbaren Informationen (u. a. Viruslast, Resistenzlage) in die Entscheidung über die HIV-PEP einfließen. Der Exponierte sollte unverzüglich mit einem Routine-Screeningtest auf HIV-Antikörper getestet werden (D-Arzt-Fall). Der Nachweis einer Seronegativität ist rechtlich wichtig, um im Infektionsfall Entschädigungen durchzusetzen. Kontrollen werden 6 Wochen, 3 und 6 Monate nach Exposition empfohlen (Ciesielski 1997). Ist der Indexpatient HIV- und HCV-infiziert, wird ein weiterer, sonst optionaler Test nach 12 Monaten empfohlen (Ridzon 1997). Beim Exponierten sollte immer ein HIV-Test (eventuell auch Virusgenomnachweis) durchgeführt werden, wenn der Verdacht auf ein akutes retrovirales Syndrom besteht.

Meldepflicht

Nach § 7 Absatz 3 des Infektionsschutzgesetzes (s. Internetadressen) gilt eine nichtnamentliche Meldepflicht für den direkten oder indirekten (d. h. über Antikörper) Nachweis von HIV. Dieser muss innerhalb von zwei Wochen mittels eines speziellen Formblattes direkt an das Robert-Koch-Institut geschickt werden.

Zur Meldung verpflichtet ist das Labor, das den positiven Test durchgeführt hat. Übermittelt wird nicht der Name des HIV-Positiven, sondern eine fallbezogene Verschlüsselung sowie Geschlecht, Monat und Jahr der Geburt, die ersten drei Ziffern der Postleitzahl der Hauptwohnung, Details der Testung, der wahrscheinliche Infektionsweg oder das wahrscheinliche Infektionsrisiko und das Land, in dem die Infektion wahrscheinlich erworben wurde.

Natürlich unterliegt auch ein nicht-anonym durchgeführter Test der beruflichen Schweigepflicht (Voß 2000).

Was ist in der Praxis zu beachten?

Nach wie vor ist die Testung auf HIV eine heikle medizinische Aufgabe. Es werden jedoch zunehmend Stimmen laut, die eine „Entstigmatisierung“ oder „Re-Medikalisierung“ der HIV-Testung fordern (Manavi 2005, Beckwith 2005; siehe auch www.hiv.net/link.php?id=261). Hintergrund ist, dass die vielfältigen Anforderungen an die informierte Einwilligung des Patienten nicht selten abschreckend wirken, Testungen unterbleiben und HIV-Infizierte nicht sachgerecht behandelt werden. Daher sehen die aktuellen Empfehlungen der CDC für viele Situationen das sogenannte „opt-out“-Screening vor: Hierbei wird der Patient zwar über den geplanten Test informiert, jedoch nicht ausführlich beraten, und der Test wird durchgeführt, es sei denn, der Patient verweigert ihn explizit (CDC 2006).

Ein positives Testergebnis hat, allen therapeutischen Fortschritten zum Trotz, noch immer erhebliche Konsequenzen für den Betroffenen. Jeder Patient muss deshalb vorab darüber informiert sein, dass er auf HIV getestet wird! Es muss nicht unbedingt ein schriftliches Einverständnis vorliegen, allerdings ist das Einverständnis des Patienten in der Kurve oder Akte durch den Arzt zu notieren. Bei Kindern oder Patienten, die unmündig sind oder ihr Einverständnis nicht geben können, müssen Eltern oder Sorgeberechtigte informiert werden.

Ergebnisse von HIV-Tests sollten möglichst nur von Ärzten mitgeteilt werden, die sich entweder mit HIV auskennen oder wissen, wohin sie kurzfristig Patienten mit einer frischen HIV-Diagnose schicken können – Menschen, die mit HIV neu konfrontiert werden, brauchen umgehend intensive Unterstützung.

Das positive Ergebnis eines HIV-Tests sollte niemals am Telefon mitgeteilt werden. Erstens ist so keine suffiziente Beratung möglich und zweitens kann die Reaktion des Patienten nicht vernünftig eingeschätzt werden – nicht selten entwickeln die Betroffenen Suizidgedanken. Gelegentlich wird sehr irrational und emotional reagiert, so dass ein langes Gespräch notwendig ist. Die Reaktion des Betroffenen ist nicht voraussehbar. Man sollte daher, wenn irgend möglich, einen Wiedervorstellungstermin und kein Telefonat vereinbaren (bei negativem Ergebnis kann man den Patienten dann immer noch anrufen...).

Aus den genannten Gründen ist ein „Jedermann-Schnelltest“ zur Selbstuntersuchung problematisch (Frith 2007). Sogenannte „point-of-care“- oder „bedside“-Tests können in bestimmten Situationen, z. B. in der Notfallaufnahme, sehr nützlich sein, bergen aber ebenfalls die Gefahr einer unsachgemäßen Verwendung ohne entsprechende Aufklärung, Beratung und Betreuung des Patienten.

Ein reaktives Suchtest-Ergebnis allein darf dem Patienten auf keinen Fall mitgeteilt werden, selbst wenn es etwa nach einer Nadelstichverletzung als vorläufige Grundlage ärztlichen Handelns dient. Zahlreiche Störfaktoren können einen Screening-Test falsch positiv ausfallen lassen; daher immer den Bestätigungstest abwarten! Wenn das Bandenmuster im Western-Blot nicht vollständig ist, handelt es sich möglicherweise um eine Serokonversion oder um eine Fehldiagnose. Solche Tests sollten immer mit dem Labor und mit einem erfahrenen HIV-Arzt besprochen werden – bevor der Patient informiert wird. Immer wieder erlebt man, dass Betroffene tage- oder wochenlang in dem Glauben gelassen werden, sie seien HIV-infiziert – nur weil ein ELISA-Test kreuzreagierte.

Auch bei einer im Western-Blot bestätigten HIV-Seropositivität gilt, daß dieses Ergebnis möglichst noch in einer zweiten, unabhängig gewonnenen Blutprobe bestätigt werden sollte – insbesondere bei unerwarteter Positivität.

Man sollte bei jedem HIV-Test wissen, warum man den Test macht. Ein Problem ist das gar nicht so seltene Phänomen der AIDS-Phobie – Menschen, die fest davon überzeugt sind, sie seien HIV-infiziert, oft ohne jegliches HIV-Risiko. Oft werden dann in engen Abständen und bei diversen Ärzten wahllos HIV-Tests gemacht, mitunter auch teure PCR-Tests. Solche Menschen (die manchmal zudem die Wahnvorstellung hegen, man enthalte ihnen das positive Testergebnis vor) brauchen psychologische und evtl. psychiatrische Hilfe.

Internetadressen zur HIV-Testung

WHO: http://www.who.int/ mit den folgenden Internetseiten:

Department of Essential Health Technologies: http://www.who.int/eht/en/

HIV/AIDS Diagnostics: http://www.who.int/hiv/amds/diagnostics/en/index.html

Diagnostics and Laboratory Technology:
http://www.who.int/diagnostics_laboratory/en/index.html

Robert Koch-Institut (RKI), Berlin: http://www.rki.de/

Paul Ehrlich-Institut (PEI), Langen, Bundesamt für Sera und Impfstoffe:
http://www.pei.de/

Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz): http://bundesrecht.juris.de/ifsg/index.html

The European Commission, Enterprise & Industry, Medical Devices:
http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/index.htm
mit Informationen über die In Vitro Diagnostic Directive (IVDD)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA:
http://www.cdc.gov/hiv/testing.htm, http://www.cdc.gov/hiv/rapid_testing

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER): Licensed / Approved HIV, HTLV and Hepatitis Tests: http://www.fda.gov/cber/products/testkits.htm

Literatur

1. Beckwith CG, Flanigan TP, del Rio C, Simmons E, Wing EJ, Carpenter CCJ, Bartlett JG. It is time to implement routine, not risk-based, HIV testing. Clin Infect Dis 2005; 40:1037–40. http://amedeo.com/lit.php?id=15824997
2. Berger A, Preiser W, Doerr HW. The role of viral load determination for the management of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. J Clin Virol 2001; 20: 23-30. http://amedeo.com/lit.php?id=11163579
3. Berger A, Preiser W. Viral genome quantification as a tool for improving patient management: the example of HIV, HBV, HCV and CMV. J Antimicrob Chemother 2002; 49:713-21. http://amedeo.com/lit.php?id=12003963
4. Branson BM. Patientennahe Schnelltests für den Nachweis von HIV-Antikörpern. Point-of-Care Rapid Tests for HIV Antibodies. J Lab Med 2003; 27:288-295.
5. Brust S, Duttmann H, Feldner J, Gürtler L, Thorstensson R, Simon F. Shortening of the diagnostic window with a new combined HIV p24 antigen and anti-HIV-1/2/O screening test. J Virol Meth 2000; 90:153–65. http://amedeo.com/lit.php?id=11064116
6. Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. Am J Med 1997; 102(suppl 5B): 117–24. http://amedeo.com/lit.php?id=9845513
7. Centers for Disease Control and Prevention. Interpretation and Use of the Western-Blot Assay for Serodiagnosis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infections. MMWR 1989; 38: 1-7. http://amedeo.com/lit.php?id=2501638
8. Centers for Disease Control and Prevention. Protocols for confirmation of reactive rapid HIV tests. MMWR 2004; 53: 221-2. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5310a7.htm
9. Centers for Disease Control and Prevention. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. MMWR 2006;55(No. RR-14):1-17. http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5514.pdf
10. Ciesielski CA, Metler RP. Duration of time between exposure and seroconversion in healthcare workers with occupationally acquired infection with human immunodeficiency virus. Am J Med 1997; 102 (suppl 5B):115–6. http://amedeo.com/lit.php?id=9845512
11. Claassen M, van Zyl GU, Korsman SN, Smit L, Cotton MF, Preiser W. Pitfalls with rapid HIV antibody testing in HIV-infected children in the Western Cape, South Africa. J Clin Virol 2006; 37: 68-71. http://amedeo.com/lit.php?id=16875874
12. Connick E. Incomplete antibody evolution and seroreversion after treatment of primary HIV type 1 infection: What is the clinical significance? Clin Infect Dis 2005; 40:874–5. http://amedeo.com/lit.php?id=15736022
13. Constantine NT, Sill AM, Jack N, et al. Improved classification of recent HIV-1 infection by employing a two-stage sensitive/less-sensitive test strategy. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32:94-103. http://amedeo.com/lit.php?id=12514420
14. Deutsches Institut für Normung e.V. (DIN). DIN-Norm 58969-41. DIN-Taschenbuch 222: Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Diagnostische Verfahren, 3. Auflage, Stand 2000. Berlin, Wien, Zürich: Beuth-Verlag.
15. Dobbs T, Kennedy S, Pau C-P, McDougal JS, Parekh BS. Performance characteristics of the immunoglobulin G-cCapture BED-Enzyme Immunoassay, an assay to detect recent human immunodeficiency virus type 1 seroconversion. J Clin Microbiol 2004; 42:2623–8. http://amedeo.com/lit.php?id=15184443
16. Drosten C , Panning M , Drexler JF, et al. Ultrasensitive monitoring of HIV-1 viral load by a low-cost real-time reverse transcription-PCR assay with internal control for the 5' long terminal repeat domain. Clin Chem 2006; 52:1258-66. http://amedeo.com/lit.php?id=16627558
17. Fiscus SA, Cheng B, Crowe SM, et al. HIV-1 viral load assays for resource-limited settings. PLoS Med 2006; 3: e417. http://amedeo.com/lit.php?id=17032062
18. Frith L. HIV self-testing: a time to revise current policy. Lancet 2007; 369: 243-5. http://amedeo.com/lit.php?id=17240291
19. Giles RE, Perry KR, Parry JV. Simple/rapid test devices for anti-HIV screening: Do they come up to the mark? J Med Virol 1999; 59:104–9. http://amedeo.com/lit.php?id=10440816
20. Greenwald JL, Burstein GR, Pincus J, Branson B. A rapid review of rapid HIV antibody tests. Current Infectious Disease Reports 2006, 8:125–31. http://amedeo.com/lit.php?id=16524549
21. Gürtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. Lancet 1996; 348:176-9. http://amedeo.com/lit.php?id=8684160
22. Gürtler L, Mühlbacher A, Michl U, et al. Reduction of the diagnostic window with a new combined p24 antigen and human immunodeficiency virus antibody screening assay. J Virol Meth 1998; 75:27–38. http://amedeo.com/lit.php?id=9820572
23. Haas J, Geiss M, Böhler T. False-negative polymerase chain reaction-based diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 in children infected with HIV strains of African origin. J Infect Dis 1996; 174:224-5. http://amedeo.com/lit.php?id=8656008
24. Kassutto S, Johnston MN, Rosenberg ES. Incomplete HIV type 1 antibody evolution and seroreversion in acutely infected individuals treated with early antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2005; 40:868-73. http://amedeo.com/lit.php?id=15736021
25. King SD, Wynter SH, Bain BC, Brown WA, Johnston JN, Delk AS. Comparison of testing saliva and serum for detection of antibody to human immunodeficiency virus in Jamaica, West Indies. J Clin Virol 2000; 19:157-61. http://amedeo.com/lit.php?id=11090751
26. Ly TD, Laperche S, Couroucé AM. Early detection of human immunodeficiency virus infection using third-and fourth-generation screening assays. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20:104–10. http://amedeo.com/lit.php?id=11305462
27. Manavi K, Welsby PD. HIV testing: Should no longer be accorded any special status. Brit Med J 2005; 330:492-3. http://amedeo.com/lit.php?id=15746110
28. Meier T, Knoll E, Henkes M, Enders G, Braun R. Evidence for a diagnostic window in fourth generation assays for HIV. J Clin Virol 2001;23:113-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11595590
29. Newell ML, Loveday C, Dunn D, Kaye S, Tedder R, et al. Use of polymerase chain reaction and quantitative antibody tests in children born to HIV -1-infected mothers. J Med Virol 1995; 47:330-5. http://amedeo.com/lit.php?id=8636699
30. Panlilio AL, Cardo DM, Grohskopf LA, Heneine W, Ross CS. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR Recomm Rep 2005; 54: 1-17. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5409a1.htm
31. Parekh BS, McDougal JS. Application of laboratory methods for estimation of HIV-1 incidence. Indian J Med Res 2005; 121: 510-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15817960
32. Pilcher CD, Price MA, Hoffman IF, et al. Frequent detection of acute primary HIV infection in men in Malawi. AIDS 2004; 18: 517–24 http://amedeo.com/lit.php?id=15090805
33. Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, et al. Detection of acute infections during HIV etsting in North Carolina. N Engl J Med 2005; 352:1873-1883. http://amedeo.com/lit.php?id=15872202
34. Preiser W, Brink NS, Hayman A, Waite J, Balfe P, Tedder RS. False-negative HIV antibody test results. J Med Virol 2000; 60:43-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10568762

35. Puchhammer-Stöckl E, Schmied B, Rieger A, et al. Low proportion of recent human immunodeficiency virus (HIV) infections among newly diagnosed cases of HIV infection as shown by the presence of HIV-specific antibodies of low avidity. J Clin Microbiol 2005; 43:497–8. http://amedeo.com/lit.php?id=15635026

36. Puro V, Cicalini S, De Carli G, Soldani F, Ippolito G; European Occupational Post-Exposure Prophylaxis Study Group. Towards a standard HIV post exposure prophylaxis for healthcare workers in Europe. Euro Surveill 2004; 9:40-3. http://amedeo.com/lit.php?id=15223889

37. Puro V, Cicalini S, De Carli G, et al. Post-exposure prophylaxis of HIV infection in healthcare workers: recommendations for the European setting. Eur J Epidemiol 2004; 19: 577-84. http://amedeo.com/lit.php?id=15330131

38. Rich JD, Merriman NA, Mylonakis E, et al. Misdiagnosis of HIV infection by HIV-1 plasma viral load testing: a case series. Ann Intern Med 1999; 130:37-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9890848

39. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. N Engl J Med 1997; 336:919–22. http://amedeo.com/lit.php?id=9070472

40. Rossi. Early diagnosis of HIV infection in infants – Report of a consensus workshop, Siena, Italy, January 17-18, 1992. JAIDS 1992; 5:1168-78. http://amedeo.com/lit.php?id=1403648

41. Sherman GG, Stevens G, Jones SA, Horsfield P, Stevens WS. Dried blood spots improve access to HIV diagnosis and care for infants in low-resource settings. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 38: 615-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15793374

42. Suligoi B, Galli C, Massi M, et al. Precision and accuracy of a procedure for detecting recent human immunodeficiency virus infections by calculating the antibody avidity index by an automated immunoassay-based method. J Clin Microbiol 2002; 40: 4015-20. http://amedeo.com/lit.php?id=12409368

43. Tamashiro H, Constantine NT. Serological diagnosis of HIV infection using oral fluid samples. Bull World Health Organ 1994; 72:135-143. http://amedeo.com/lit.php?id=8131250

44. Tamashiro H, Maskill W, Emmanuel J, Fauquex A, Sato P, Heymann D. Reducing the cost of HIV antibody testing. Lancet 1993;342:87-90. http://amedeo.com/lit.php?id=8100916

45. UNAIDS (1997a): Blood safety and HIV. UNAIDS Technical Update (UNAIDS Best Practice Collection: Technical Update). Geneva: UNAIDS, October 1997. WC 503.3 http://hiv.net/link.php?id=232

46. UNAIDS (1997b): HIV testing methods. UNAIDS Technical Update (UNAIDS Best Practice Collection: Technical Update). Geneva: UNAIDS, November 1997. WC 503.1 http://hiv.net/link.php?id=233

47. UNAIDS (2001): Guidelines for using HIV testing technologies in surveillance: selection, evaluation, and implementation. WHO/CDS/CSR/EDC/2001.16. UNAIDS/01.22E. http://hiv.net/link.php?id=234

48. UNAIDS / WHO. Recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. Weekly Epidemiological Record 1992; 67:145-49. http://amedeo.com/lit.php?id=1599842

49. UNAIDS / WHO. Revised recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. Weekly Epidemiological Record 1997;72:81-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9238418

50. Voß L. HIV-Testpolitik und -Testpraxis in Deutschland – eine Bestandsaufnahme. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2000; 43:683–93.

51. WHO / UNAIDS. The importance of simple/rapid assays in HIV testing. Weekly Epidemiological Record 1998;73:321-6. http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1998/wer7342.pdf

52. WHO. Rapid HIV tests: Guidelines for use in HIV testing and counselling services in resource-constrained settings. Geneva 2004. http://www.who.int/hiv/pub/vct/rapidhivtests/en/

53. WHO. Global programme on AIDS. Recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. Wkly Epidemiol Rec 1992; 67: 145-52. www.hiv.net/link.php?id=262

3. Pathophysiologie der HIV-Infektion

Andrea Rubbert und Georg Behrens

Einleitung

Seit der Erstbeschreibung von HIV-1 im Jahr 1983 (Barre-Sinoussi 1983, Gallo 1983) und HIV-2 im Jahr 1986 (Clavel 1986) sind diese beiden Viren als Auslöser der erworbenen Immunschwäche AIDS identifiziert. Trotz aller therapeutischen Fortschritte sind weder Eradikation des Virus noch eine prophylaktische Vakzine in Sicht. Für effizientere Therapie- und Vakzinestrategien ist daher dringend ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der HIV-Infektion erforderlich.

Der individuelle Verlauf der Erkrankung ist durch virale und durch Wirtsfaktoren bestimmt. Die Relevanz der Wirtsfaktoren wird daran deutlich, dass Patienten trotz gleicher Infektionsquelle oft sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe haben. Zwar wurde in Einzelfällen ein defektes Virus als Ursache für einen günstigen Krankheitsverlauf identifiziert (Kirchhoff 1995), doch liegen bei der Mehrzahl der Infizierten replikationskompetente Viren mit hohem „turnover" vor. Die Identifizierung bzw. Charakterisierung von Wirtsfaktoren ist nicht nur für das Verständnis der Pathogenese der HIV-Infektion wesentlich. Sie ist auch mit der Hoffnung verbunden, dass dadurch neue therapeutische und prophylaktische Strategien entwickeln werden können.

Struktur und Aufbau von HIV-1

HIV-1 ist ein Retrovirus und gehört zur Familie der Lentiviren. Infektionen mit Lentiviren verlaufen charakteristischerweise chronisch, zeigen eine lange klinische Latenzphase, eine persistierende Virämie sowie eine Beteiligung des zentralen Nervensystems. HIV-1 und HIV-2 sehen zwar im elektronenmikroskopischen Bild nahezu gleich aus, unterscheiden sich aber hinsichtlich der Molekulargewichte ihrer Proteine und der Anordnung der Regulatorgene. Schließlich hat die RNA von HIV-2 eine nur 40-60 prozentige Homologie zur HIV-1 RNA. Hinsichtlich des klinischen Verlaufes geht man heute davon aus, dass HIV-2 etwas weniger pathogen sein kann als HIV-1.

Die Morphologie von HIV-1

HIV-1-Viruspartikel sind ca. 100 nm groß und von einer Lipoproteinhülle umgeben. In dieser Hülle eingebettet sind 72 etwa 10 nm große env-Glykoproteinkomplexe. Diese bestehen aus einem externen Anteil (gp120) und einem Transmembranprotein (gp41). Aufgrund einer nur losen Bindung von gp120 an gp41 und der Hüllmembran kann gp120 spontan freigesetzt werden, was als „shedding" bezeichnet wird. Glykoprotein gp120/160 kann sowohl im Serum als auch im lymphatischen Gewebe HIV-infizierter Patienten nachgewiesen werden. Die Virushülle enthält außerdem verschiedene Proteine der Wirtszelle, z. B. HLA Klasse I- und II-Moleküle, die beim Abscheiden des Virus („budding") aus der virusproduzierenden Zelle in dessen Membran inkorporiert werden, sowie Adhäsionsproteine wie ICAM-1, was das Anheften an andere Zielzellen erleichtert. Das p17-Matrixprotein ist an der Innenseite der Virushülle verankert. Das p24-Kapsid-

Antigen („core antigen") ist von zylindrischer Gestalt und enthält zwei Kopien der HIV-RNA. Diese liegt ihrerseits als Protein-Nukleinsäurekomplex, gebunden an das Nukleoprotein p7 und die reverse Transkriptase p66, vor. Außer der reversen Transkriptase (RT) enthält das Viruspartikel auch andere Enzyme, die es für seine Vermehrung benötigt: Integrase p32 und Protease p11 (Übersicht in: Gelderblom 1993) (Abb. 1).

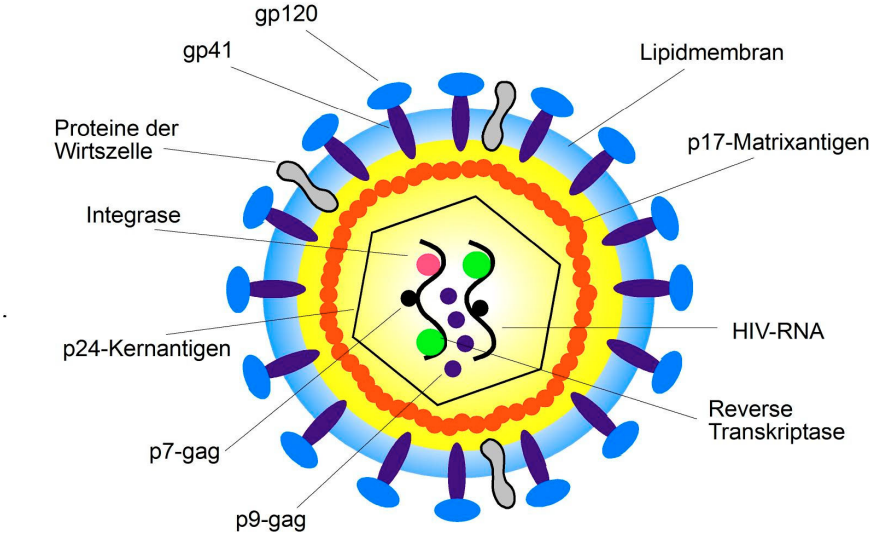


Abbildung 1: HIV und seine Gene. Erläuterungen siehe Text.

Die Organisation des viralen Genoms

Die meisten replikationskompetenten Retroviren benötigen im wesentlichen die drei Gene *gag*, *pol* und *env*: *gag* bedeutet „group-antigen", *pol* steht für „polymerase" und *env* steht für „envelope" (Übersicht in: Wong-Staal 1991) (Abb. 2).

Das „klassische" Aufbauschema eines retroviralen Genoms ist: 5'LTR-gag-pol-env-LTR 3', wobei die LTR („long terminal repeat")-Regionen diejenigen Teile des viralen Genoms sind, die bei der Integration beidseitig mit der zellulären DNA verbunden werden. Die Gene *gag* und *env* kodieren das Nukleokapsid und die Glykoproteine der Virushülle, das *pol* Gen kodiert für die RT und andere Enzyme. HIV-1 enthält in seiner ca. 9 kB-RNA jedoch sechs zusätzliche Gene (*vif*, *vpu*, *vpr*, *tat*, *rev* und *nef*). *Nef, vif, vpr* und *vpu* werden auch als akzessorische Gene bezeichnet, da sie für die Virusreplikation, zumindest in vitro, nicht unbedingt erforderlich sind.

Tat und *rev* sind regulatorische Proteine, die im Zellkern akkumulieren und an bestimmte Stellen der viralen RNA binden. Das *Tat*-Protein ist essentiell für die Virusreplikation in nahezu allen Kultursystemen. Cyclin T1 ist der notwendige zelluläre Kofaktor für *tat* (Wei 1998). *Tat* und *rev* stimulieren die Transkription von HIV-DNA in RNA und deren Elongation, fördern den Transport von HIV-RNA vom Zellkern ins Zytoplasma und sind wesentlich für die Translation. *Rev*, der nu-

kleäre Exportfaktor, ist wichtig für die Umstellung der Expression früher regulatorischer Proteine zu den später synthetisierten Strukturproteinen.

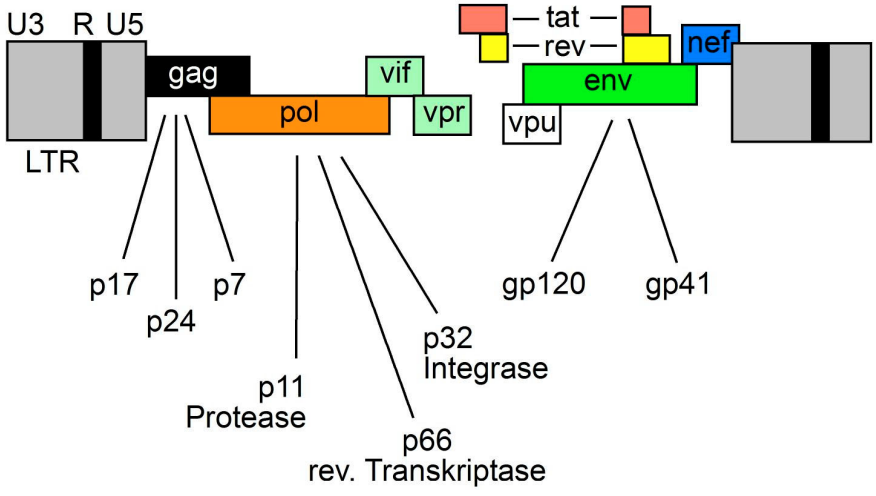


Abbildung 2: Aufbau eines HIV-Virionpartikels. Erläuterungen siehe Text.

Nef wird ebenso wie *tat* und *rev* als regulatorisches Protein früh während des Replikationszyklus produziert. *Nef* induziert eine Herabregulation von CD4 und von HLA-Klasse-I-Antigenen (Collins 1998) an der Oberfläche infizierter Zellen, was ein „Entkommen" vor dem Angriff zytotoxischer T-Zellen begünstigt. *Nef* beeinflusst die Aktivierung von T-Zellen, indem es mit verschiedenen Proteinen interferiert, die intrazellulär in Signaltransduktionsketten involviert sind (Übersicht in: Peter 1998). Studien an SIV-infizierten Rhesusaffen zeigen zudem, dass ein intaktes *nef* Gen für eine hohe Virusreplikation und die Progression der Erkrankung essentiell ist.

Vpr kann sowohl die HIV-LTR als auch eine Reihe von zellulären und viralen Promotern stimulieren und scheint für die Virusreplikation in nichtteilenden Zellen wie z. B. Makrophagen von Bedeutung zu sein. *Vpr* ist für den Transport des viralen Präintegrationskomplexes zum Kern von Bedeutung (Übersicht in: Miller 1997) und kann Zellen in der G2-Phase des Zellzyklus arretieren.

Vpu spielt eine Rolle beim „budding", da bei Mutationen in *vpu* die Viren an der Zelloberfläche verbleiben. Außerdem ist *vpu* an der Degradation von CD4-gp160-Komplexen im endoplasmatischen Retikulum beteiligt, damit genügend gp160 bei der Neubildung von Virionen bereit steht (Cullen 1998).

Vif-defiziente HIV-1 Isolate replizieren weder in primären $CD4^+$ T-Zellen, noch in einigen T-Zell-Linien oder in Makrophagen. Intrazellulär wird die reverse Replikation zwar initiiert, jedoch keine provirale DNA synthetisiert. Weitere Experimente zeigten, dass die Fusion von „permissiven" und „nicht-permissiven" Zellen zu „nicht-permissiven" Zellen führt, was nahe legt, dass die Replikation von HIV von der Anwesenheit eines inhibitorischen Faktors abhängt. Dieser Faktor wurde als APOBEC3G identifiziert (Sheehy 2002). APOBEC3G („apolipoprotein B mRNA

editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G“) gehört zu einer Familie von intrazellulären Enzymen, die spezifisch Cytosin zu Uracil in mRNA oder viraler Einzelstrang-DNA deaminieren. Dadurch entstehen vermehrt G-zu-A-Mutationen mit Stop-Codons, deren Akkumulation zu einer Degradation der viralen DNA führt. Oft kommt es jedoch schon vorher zu einem DNA-Abbau, da Uracil durch Uracil-DNA-Glycosidase verändert und das virale Genom dann Ziel spezifischer Endonukleasen wird. *Vif* bildet einen Komplex mit APOBEC3G (Mariani 2003), wodurch die inhibitorische Aktivität von APOBEC3G blockiert wird (Abb. 3a).

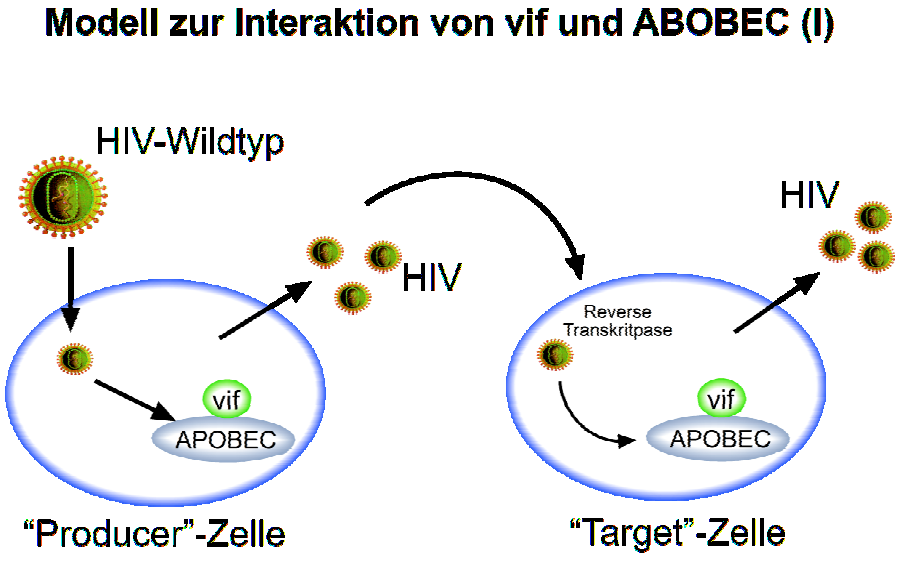


Abbildung 3a: Replikation von Wildtyp-HIV. In Anwesenheit von vif wird APOBEC3G neutralisiert, und es kommt zur ungestörten fortgesetzten Replikation von HIV in der Zielzelle.

Die antivirale Aktivität von APOBEC3G zwischen verschiedenen Spezies hochkonserviert, die Blockade von APOBEC3G durch *vif* dagegen hochspezifisch für HIV. So werden APOBEC3G der Maus oder des Affen durch *vif* von HIV-1 nicht blockiert. In Abwesenheit von *vif* wird APOBEC3G in neu produzierte Virionen inkorporiert, so dass bei nachfolgender Infektion anderer Zielzellen in diesen die Synthese proviraler DNA blockiert wird (Abb. 3b). Ist *vif* dagegen anwesend, wird APOBEC3G komplexiert und nicht in Virionen inkorporiert, die die Zelle verlassen.

Auch die Tatsache, dass APOBEC3G in Lymphozyten und Makrophagen, den hauptsächlichen zellulären Replikatoren von HIV, exprimiert wird, spricht für eine weitreichende Relevanz dieser Interaktion. In DC wird die Menge an APOBEC3G durch den Aktivierungszustand der Zellen reguliert: Mit der Maturation der DC steigt die Menge an APOBEC3G (Pion 2006). Unklar ist noch, ob es eine kritische Menge an APOBEC3G intrazellulär gibt, die die Zellen trotz *vif* resistent gegenüber einer HIV-Infektion macht, oder ob genetische Polymorphismen die Expression von APOBEC und somit potentiell den Verlauf der HIV-Infektion beeinflussen können.

Neue Daten zeigen, dass der Aktivitätszustand der Lymphozyten entscheidend die enzymatische Funktion von APOBEC3G beeinflusst (Chiu 2005). Die Bindungsstellen von *vif* an APOBEC3G wurden inzwischen charakterisiert und der intrazelluläre Abbauweg von APOBEC3G über proteasomale Degradation untersucht. Die Suche nach spezifischen Inhibitoren, die entweder die Inaktivierung von APOBEC3G durch *vif* oder aber die intrazelluläre Degradation von APOBEC3G inhibieren könnten, hat begonnen und könnte einen neuen attraktiven Therapieansatz für die HIV-Infektion darstellen. Der entscheidene Vorteil: Werden zelluläre Strukturen anstatt viraler Proteine therapeutisch blockiert, ist das Risiko, dass sich hierbei Resistenzen ausbilden, sehr gering.

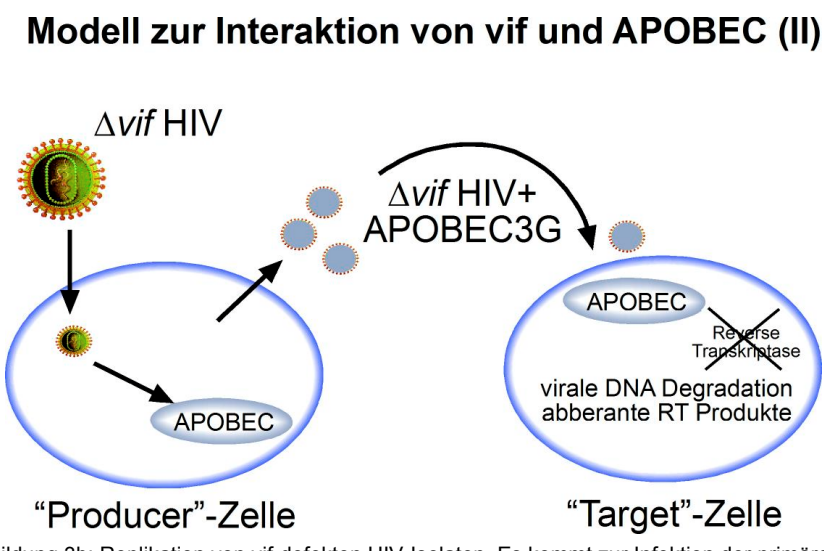


Abbildung 3b: Replikation von vif-defekten HIV-Isolaten. Es kommt zur Infektion der primären Zelle; da aber vif fehlt, wird APOBEC3G in die sich bildenden Virionen inkorporiert und hemmt die reverse Transkription in den nachfolgenden Zielzellen.

Der Replikationszyklus von HIV

Der Eintritt von HIV in seine Zielzelle

CD4 als primärer Rezeptor für HIV: CD4 ist ein 58 kDa schweres monomeres Glykoprotein und befindet sich auf der Oberfläche von ca. 60 % aller T-Lymphozyten, von T-Zellvorläuferzellen in Knochenmark und Thymus, auf Monozyten und Makrophagen, Eosinophilen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des ZNS. Vier extrazelluläre, immunglobulin-ähnliche Bereiche von CD4 (D1-D4) wurden charakterisiert, die eine doppelte ß-Faltblattstruktur zeigen und deren Kristallstruktur mittlerweile aufgeklärt ist.

CD4 wurde bereits 1984 als primärer und für den Viruseintritt notwendiger Rezeptor von HIV-1, HIV-2 und SIV identifiziert (Dalgleish 1984, Klatzmann 1984). Einige wenige Laborisolate von HIV-1 und HIV-2 können auch CD4-unabhängig Zellen infizieren. Residuen in der V2-Region von CD4 sind für die Bindung von

gp120 an CD4 wesentlich. Dieser Bereich überlappt den Bereich von CD4, an den seine natürlichen Liganden, HLA-Klasse II-Moleküle, binden. Die Identifikation der Bindungsstelle von HIV-1-gp120 an CD4 der T-Helferzelle führte initial zu Therapieversuchen mit löslichem („soluble") sCD4 (Schooley 1990), die jedoch erfolglos verliefen. Besser wirksam war zuletzt PRO542, ein tetravalentes CD4-IgG2 Fusionsprotein, das in ersten klinischen Studien zu einer signifikanten Hemmung der Virusreplikation geführt hat (Olson 2004).

Auf $CD4^+$ T-Zellen gehört CD4 zum T-Zellrezeptor (TCR) TCR/CD3 Komplex und kann an HLA-Klasse II-Moleküle auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen binden. Die Bindung von gp120 an CD4 ist nicht nur ein wesentlicher Schritt bei der Infektion $CD4^+$ T-Zellen, sondern interferiert mit intrazellulären Signaltransduktionswegen und hat einen apoptosefördernden Effekt auf T-Zellen (Banda 1992).

Antikörper gegen CD4-induzierte konformationelle (CD4i) Epitope von gp120 binden interessanterweise gut an das gp120 von CD4-unabhängigen Viren. Dies legt nahe, dass bei CD4-unabhängigen Viren der Bereich von gp120, an den der Korezeptor bindet, bereits exponiert ist und nicht mehr der Induktion durch vorherige Bindung an CD4 bedarf. Derartige Viren sind besonders leicht durch Antikörper im Serum HIV-infizierter Patienten neutralisierbar, was vermuten lässt, dass die Immunantwort gegen CD4-unabhängige Viren selektiert (Edwards 2001).

Chemokinrezeptoren als Korezeptoren: Experimente, bei denen nicht-humane Zelllinien mit humanem CD4 transfiziert wurden, zeigten, dass die Expression von humanem CD4 auf der Zelloberfläche für einen erfolgreichen Viruseintritt nicht ausreicht. Die Entdeckung, dass Chemokinrezeptoren als Korezeptoren für den Eintritt von HIV in die Zelle fungieren, resultierte ursprünglich aus den Bemühungen, einen löslichen CD8-Suppressorfaktor zu charakterisieren. $CD8^+$ T-Zellen HIV-infizierter Patienten können einerseits als zytotoxische T-Zellen (CTL) virusinfizierte Zellen erkennen und eliminieren, andererseits lösliche Faktoren sezernieren, die die Replikation von HIV hemmen (Levy 1996). Cocchi beobachtete 1995, dass die Chemokine MIP-1α, MIP-1β und Rantes die Replikation bestimmter, jedoch nicht aller Virusisolate hemmen und von $CD8^+$ T-Zellen sezerniert werden. Wenige Monate später identifizierten mehrere Arbeitsgruppen nahezu zeitgleich CCR5 als notwendigen Korezeptor monozytotroper (M-troper) HIV-Isolate (Deng 1996, Doranz 1996, Dragic 1996). Der Chemokinrezeptor CXCR4 (Fusin) wurde zuvor als Korezeptor T-zelltroper (T-troper) HIV-Isolate charakterisiert (Feng 1996). SDF-1 („stromal cell-derived factor 1"), welcher noch im gleichen Jahr als Ligand von CXCR4 identifiziert wurde, kann den Eintritt T-troper HIV-Isolate in aktivierte T-Zellen verhindern. Rantes („regulated upon activation T cell expressed and secreted"), MIP-1α („macrophage inhibitory protein") und MIP-1ß sind die natürlichen Liganden von CCR5 und hemmen den Viruseintritt M-troper HIV-Isolate in T-Zellen.

Somit ergibt sich folgendes Modell (Abb. 4): T-trope HIV-Isolate, die vorwiegend aktivierte PBMC und Zelllinien infizieren, benutzen CXCR4 für den Eintritt in die $CD4^+$-positive Zielzelle. M-trope Isolate, die sowohl PBMC wie auch Monozyten und Makrophagen produktiv infizieren können, benötigen CCR5 zusätzlich zu CD4. Vereinfacht erklärt man sich die Interaktion der Virushüllproteine und der zellulären Rezeptoren damit, dass gp120 zunächst an bestimmte Bereiche von CD4

bindet. Diese Bindung an CD4 induziert konformationelle Änderungen in gp120, die dann eine Interaktion der V3 Schleife von gp120 mit dem jeweiligen Chemokinrezeptor ermöglicht, die ihrerseits Voraussetzung für die nachfolgende Membranfusion ist. Gp41, der transmembrane Anteil des Virushüllproteins gp160, spielt bei der Fusion der Virus- mit der Wirtszellmembran eine zentrale Rolle. In Analogie mit dem Influenzahämagglutinin wurde postuliert, dass nach Bindung von gp160 an CD4 auch die Ektodomäne von gp41 eine Konformationsänderung erfährt, die deshalb auch schon mit einer „Schnappfeder" oder „Mausefalle" verglichen wurde. Dabei kommt es zu einer Insertion des hydrophoben gp41-NH_2-terminalen Endes in die Membran der Zielzelle.

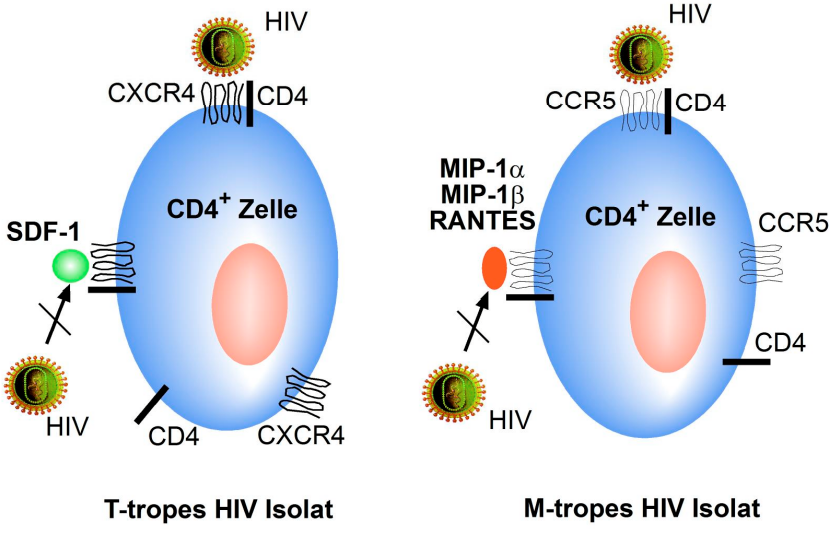


Abbildung 4: Hemmung des Viruseintritts CXCR4-gebrauchender (T-zelltroper) und CCR5-gebrauchender (monozytotroper) HIV-Isolate durch die natürlichen Liganden der Chemokin-Korezeptoren CCR5 und CXCR4

Die kristallografische Analyse der Struktur der Ektodomäne von gp41 bestätigt dies (Chan 1997). Nach Aufdeckung der für diesen Prozess wichtigen Aminosäuresequenzen wurden synthetische Peptide wie T-20 (Enfuvirtide, siehe *Antiretrovirale Therapie*, Seite 95) konstruiert, die an gp41 in diesen Bereichen binden und seine konformationelle Veränderung - und somit die Membranfusion von Virus und Zielzelle - hemmen.

Obgleich offenbar zahlreiche weitere Korezeptoren existieren, scheinen in vivo CCR5 und CXCR4 die prädominanten Korezeptoren für M- bzw. T-trope HIV-Isolate zu sein. Die Bedeutung von CCR5 wird auch dadurch deutlich, dass Individuen mit einem genetischen Defekt des CCR5 gegenüber HIV weitgehend resistent sind (Liu 1996). In vitro zeigen sich Lymphozyten dieser Individuen resistent gegenüber einer Infektion mit M-tropen, nicht aber T-tropen Viren. Als genetische Variante des CCR5 wurde eine Deletion von 32 Basenpaaren innerhalb des Rezeptorgens identifiziert. Diese genetische Variante führt zu einem „verstümmelten"

Rezeptor, der nicht an der Zelloberfläche exprimiert wird. Bislang wurden nur wenige Menschen identifiziert, bei denen es trotz dieses genetischen Defekts zu einer HIV-Infektion kam. Bei den Virusisolaten dieser Patienten handelte es sich erwartungsgemäß stets um T-trope Viren. Die Frequenz von homozygoten Genträgern dieser Deletion in einer kaukasischen Population beträgt ca. 1 %, die der heterozygoten Genträger ca. 20 % (Dean 1996). In afrikanischen oder asiatischen Kohorten wurde die Deletion bislang nicht gefunden.

Heterozygote Merkmalsträger zeigen in vitro eine verminderte Expression von CCR5 auf der Zelloberfläche. Sie zählen oft zu den Long-Term-Non-Progressors (LTNP), HIV-infizierten Langzeitüberlebenden (Dean 1996). Interessanterweise liegt die Expression von CCR5 bei heterozygoten Merkmalsträgern nicht wie erwartet bei 50 % der Wildtypindividuen, sondern beträgt lediglich 25-30 %. Klinisch zeigen für CCR5 heterozygote Merkmalsträger nicht nur eine verminderte Transmissionsrate, sondern auch eine verlangsamte Progression zu AIDS, ein besseres Ansprechen auf HAART sowie eine verminderte Lymphominzidenz.

Neben der CCR5-Deletion wurden noch andere Polymorphismen von CCR5, seines Promoters sowie Mutationen anderer Chemokine bzw. Chemokinrezeptoren beschrieben. Auch diese Polymorphismen können, großen Kohortenanalysen zufolge, den Verlauf der HIV-Infektion akzelerieren oder verlangsamen (Anzala 1998, Winkler 1998).

Patienten mit rapid progressivem Verlauf scheinen eher Isolate zu haben, die CXCR4 als Korezeptor benutzen (T-trope Isolate). In der Frühphase der HIV-Erkrankung finden sich dagegen meist M-trope Virusisolate. Die Expression von Korezeptoren ist außerdem vom Aktivierungszustand der $CD4^+$ T-Zellen abhängig. So findet sich CXCR4 insbesondere auf naiven T-Zellen, CCR5 hingegen auf aktivierten bzw. auf Effektor/memory T-Zellen. Bei der Transmission von HIV werden vornehmlich M-trope Isolate weitergegeben, auch wenn im „Donor" T-trope Isolate überwiegen. Ob dieser „in vivo" Tropismus durch dendritische Zellen bedingt wird, die das Virus initial zum regionalen lymphatischen Gewebe transportieren, oder ob das lokale Zytokin-/Chemokinmilieu anfänglich die Replikation M-troper Isolate favorisiert, ist noch in der Diskussion.

Synthetische CCR5-Liganden (insbesondere RANTES-Analoga) zur Blockade von CCR5, so genannte CCR5-Antagonisten, befinden sich in klinischen Studien (siehe *Antiretrovirale Therapie*, Seite 95). CCR5-Inhibitoren wurden im Affenmodell auch als wirksame Mikrobizide eingesetzt und könnten eine präventive Option darstellen (Veazey 2005). Auch monoklonale Antikörper gegen CCR5 (z. B. 2D7) können den Eintritt M-troper Viren in T-Zellen und Makrophagen hemmen. Allerdings legen in-vitro-Untersuchungen und auch in-vivo-Untersuchungen an SCID-Mäusen nahe, dass Viren unter einer CCR5-Blockade Viren ihren Tropismus hin zu CXCR4 ändern können. Andere kleine Moleküle wie T-22, ALX40-4C oder AMD3100, inhibieren CXCR4 (De Clercq 2001), und werden derzeit ebenfalls klinisch getestet.

Daneben werden Strategien untersucht, die Expression von Chemokinrezeptoren gentherapeutisch zu modulieren. Intrakine sind Chemokine, die intrazellulär verbleiben und den jeweils passenden Chemokinrezeptor auf seinem Weg an die Zelloberfläche intrazellulär festhalten können (Chen 1997). Eine neuartige Strategie ist der Einsatz von siRNA („short interfering RNA"). Doppelsträngige RNA wird

durch das Enzym Dicer-1 in kurze Bruchstücke („21-23mere“) gespalten. Diese können dann an längere RNA komplementär binden, die schließlich degradiert wird. Dieses Prinzip wird bereits aktuell in Pflanzen wegen seiner möglichen antiviralen Aktivität eingesetzt. Theoretisch ist aber auch hierbei eine Resistenzentwicklung möglich. Der Einsatz von siRNA gegen CCR5 kann in vitro selektiv die Expression von CCR5 hemmen (Übersicht: Abb. 5).

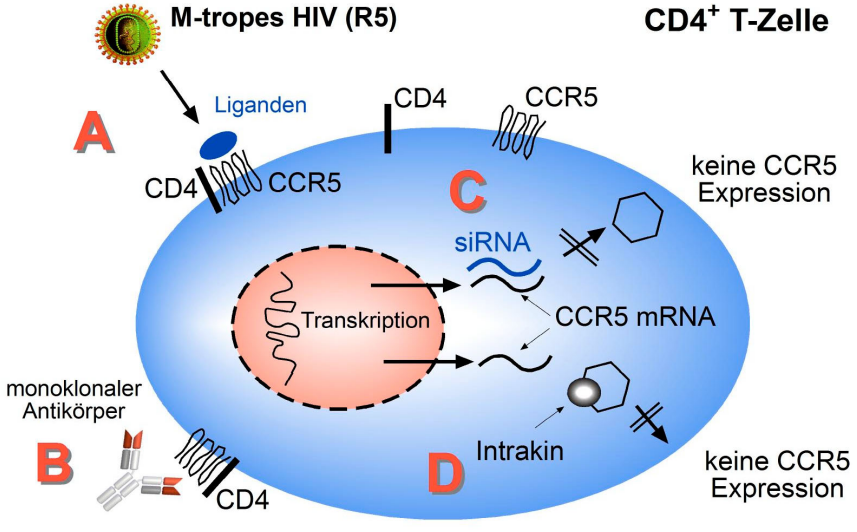


Abbildung 5: Möglichkeiten einer Blockade von Infektionen mit CCR5-tropen Virusisolaten: Blockade des CCR5 an der Zelloberfläche durch nicht-agonistische Liganden (A) oder monoklonale Antikörper (B). Der Einsatz von siRNA (C) oder Intrakinen (D) kann die Expression des CCR5 an der Zelloberfläche verhindern. Weitere Erläuterungen siehe Text.

Hinsichtlich der therapeutischen Blockade von Chemokinrezeptoren sind jedoch noch viele Fragen offen. Chemokinanaloga wie AOP-Rantes können theoretisch auch an andere Chemokinrezeptoren und nicht nur an CCR5 binden. Im Maussystem konnte gezeigt werden, dass das Fehlen von SDF-1 oder CXCR4 mit schweren Entwicklungsstörungen von Herz, ZNS und Blutbildung assoziiert war (Zou 1998). Unklar ist jedoch, ob SDF-1 bzw. CXCR4 auch nach der fetalen Entwicklung eine derartig essentielle Bedeutung für den Organismus haben.

Die Vorgänge nach der Membranfusion

Nach der Membranfusion entleert sich der Viruskern in das Zytoplasma („Uncoating“). HIV kann in Affen-Lymphozyten eindringen, wird aber vor bzw. während der frühen reversen Transkription gestoppt. Diese intrazelluläre Resistenz wird durch TRIM5α_{rh} vermittelt, wobei die Replikation von HIV durch Rhesus-TRIM5α stärker gehemmt wird als durch humanes TRIM5α (Stremlau 2004). Humanes und auch TRIM5α nicht-humaner Primaten können die Replikation auch anderer Lentiviren hemmen und scheinen somit ein zellulärer antiviraler Resistenzfaktor zu sein, deren vollständige Bedeutung aktuell noch gar nicht erfasst werden kann. Unklar ist

weiterhin der genaue Wirkungsmechanismus, wie TRIM5α mit der frühen reversen Transkription von Retroviren interagiert. Es wird postuliert, dass TRIM5α mit dem „Uncoating“, also der Freisetzung viraler RNA ins Zytoplasma der Targetzelle interferiert.

Der Eintritt von HIV-1 in ruhende T-Zellen ist vergleichbar mit dem Eintritt in aktivierte T-Zellen. Allerdings wird in ruhenden T-Zellen nur eine inkomplette DNA-Spezies synthetisiert (Zack 1990). Die Umwandlung von viraler RNA in provirale DNA im Zytoplasma der $CD4^+$ T-Zelle mittels der RT ist ein kritischer Schritt im Lebenszyklus des Virus (Abb. 6).

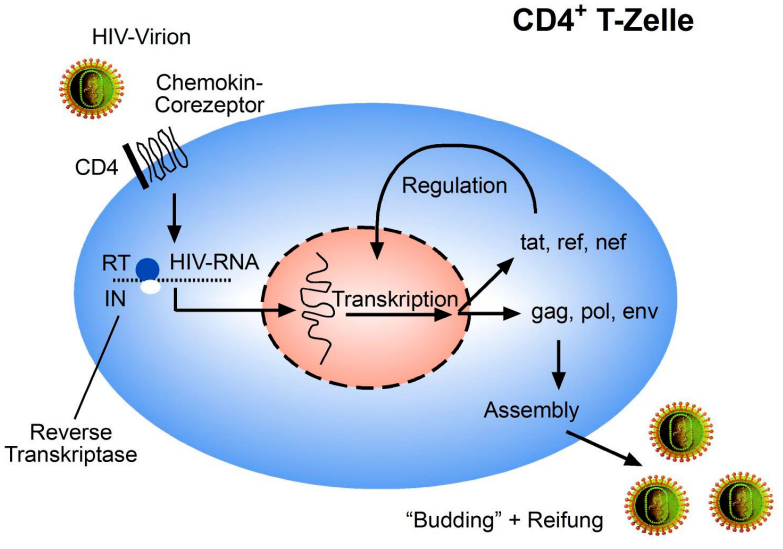


Abbildung 6: Lebenszyklus von HIV innerhalb einer Zielzelle ($CD4^+$ T-Zelle)

Die RT ist daher schon lange ein Ziel therapeutischer Interventionen. Nach Eintritt von HIV in eine ruhende $CD4^+$ T-Zelle und nach reverser Transkription der viralen RNA liegt das HIV-Genom als provirale, nicht integrierte HIV-DNA vor. Erst die Aktivierung der $CD4^+$ T-Zelle ermöglicht die Integration der proviralen DNA. Eine derartige Aktivierung kann in vitro nach Stimulation mit Antigenen oder Mitogenen beobachtet werden. In vivo kann es zu einer Aktivierung des Immunsystems nach Antigenkontakt oder im Rahmen einer opportunistischen Infektion kommen. Latent infizierte, ruhende $CD4^+$ T-Zellen, die nicht integrierte HIV-DNA enthalten, stellen neben Monozyten, Makrophagen und Zellen des ZNS langlebige Virusreservoire dar (Chun 1997).

Für die Integration der proviralen DNA in den Zellkern – das ist die Voraussetzung für die Synthese neuer Virionen (Zack 1990) – ist das virale Enzym Integrase erforderlich. Deshalb wird auch die Blockade der Integrase, die zwischen verschiedenen klinischen HIV-1 Isolaten hoch konserviert ist, als therapeutische Strategie verfolgt.

Medikamente wie Raltegravir oder Elvitegravir werden derzeit in klinischen Studien evaluiert (siehe *Antiretrovirale Therapie*, Seite 95).

Der molekulare Mechanismus, der erklärt, warum HIV so schlecht in ruhenden $CD4^+$ T-Zellen repliziert, war lange ungeklärt. Inzwischen hat sich gezeigt, dass hierfür wohl zelluläre Proteine bedeutsam sind. Murr1 z. B. ist ein Genprodukt, das insbesondere im Kupferstoffwechsel eine Rolle spielt und in unstimulierten $CD4^+$ T-Zellen die HIV-Replikation hemmen kann. Murr1 wurde in $CD4^+$ T-Zellen nachgewiesen und interferiert mit der basalen und der nach Zytokinstimulation gesteigerten Aktivität von Nf-κB, einem Transkriptionsfaktor. Hemmt man Murr1 durch siRNA, so kann eine Replikation von HIV in ruhenden $CD4^+$ T-Zellen beobachtet werden (Ganesh 2003). APOBEC3G (s.o) spielt auch hier offensichtlich eine wichtige Rolle, da es in inaktiven $CD4^+$ T-Zellen in einer enzymatisch aktiven Form mit niedrigem Molekulargewicht im Zytoplasma vorliegt und die HIV-Replikation blockieren kann (Chiu 2005). Um diesem Effekt zu entgehen, versucht HIV die Translokation von NFAT (nuclear factor of activated T cells) in den Zellkern zu forcieren, was es ihm ermöglicht, in ruhenden Zellen provirale DNA zu integrieren und Replikation zu induzieren (Cicala 2005). Die Persistenz von HIV in ruhenden $CD4^+$ T-Zellen und in anderen Reservoirzellen ist sehr wahrscheinlich von zentraler Bedeutung dafür, warum HIV trotz HAART und der Entwicklung von HIV-spezifischen Immunantworten bisher nicht eradiziert werden kann. Eine detaillierte Kenntnis der molekularen Vorgänge, die die Etablierung dieser Reservoirzellen ermöglichen, könnte daher auch therapeutisch von Nutzen sein.

An den Enden der doppelsträngigen HIV-DNA, im Bereich der LTR-Regionen („long terminal repeats"), finden sich Bindungsstellen für zelluläre Transkriptionsfaktoren wie NF-kB. Nach Stimulation durch Mitogene oder Zytokine wird NF-kB in den Nukleus transloziert, bindet dort an die HIV-LTR Region und initiiert somit die Transkription von HIV Genen. Diese initiale Transkription erlaubt die frühe Synthese von regulatorischen HIV-Proteinen wie z. B. *tat* oder *rev*. *Tat* wiederum bindet an TAR („transactivation response element") im Zellkern und stimuliert dadurch die weitere Transkription, insbesondere die Ausbildung langer RNA-Transkripte. *Rev* aktiviert die Expression der strukturellen und enzymatischen Gene und inhibiert gleichzeitig die Produktion regulatorischer Proteine, so dass die Ausreifung viraler Partikel begünstigt wird.

Die Produkte der HIV Gene *pol* und *gag* formieren den Kern der reifenden HIV-Partikel, die *env* Genprodukte hingegen bilden die gp120-„Spikes" der Virushülle. Diese Proteine der Virushülle werden als gp160-Präkursormoleküle synthetisiert und müssen von der HIV-Protease in gp120 und gp41 gespalten werden.

In ähnlicher Weise leiten sich die HIV *gag*-Proteine von einem 53 kDa Präkursormolekül ab, von dem nach Spaltung durch die HIV-Protease p24, p17, p9 und p7 *gag*-Proteine entstehen. Ohne diesen Schritt entstehen keine infektiösen Viruspartikel (Kohl 1988). Die Inhibition von *gag* durch neue Verfahren der Steuerung und Applikation von siRNA blockiert effektiv die Virusreplikation (Song 2005).

Die Bildung neuer Viruspartikel erfolgt schrittweise: zunächst formieren sich HIV-1-RNA, *gag*-Proteine und die verschiedenen *pol*-Enzyme als Viruskern zusammen und bewegen sich in Richtung Zelloberfläche. Die HIV-Protease spaltet die großen Präkursorproteine auf, was die Voraussetzung für die Ausknospung („budding") infektiöser Partikel aus der Zelle ist. Interessanterweise zeigt die beim „budding"

von der Wirtszelle erworbene Lipidhülle des Virus gegenüber der Plasmamembran eine Anreicherung bestimmter Phospholipide und Cholesterol, zudem werden zelluläre Proteine selektiv integriert.

Die Replikation von Retroviren ist sehr fehlerträchtig und von einer hohen Mutationsrate begleitet. Die Irrtumsrate der reversen Transkriptase wird auf durchschnittlich 10 Fehler pro Genom für jede Replikationsrunde geschätzt. Neben replikationsinkompetenten Viren entstehen in vivo nach mehreren Replikationsrunden eine Vielzahl von nah verwandten, aber doch genetisch unterschiedlichen HIV-Varianten bzw. „Quasispezies". Einen Selektionsdruck auf bestimmte, in der Regel vorbestehende Virusmutanten, üben dabei nicht nur Medikamente, sondern auch das Immunsystems (z. B. zytotoxische T-Zellen oder neutralisierende Antikörper) aus. Der Ort des Buddings kann je nach Zelltyp unterschiedlich sein. In Monozyten und Makrophagen wird HIV oft in zytoplasmatische Membransysteme hinein gebildet und häuft sich so in Vakuolen an. T-Zellen hingegen zeigen in vivo und in vitro ein Virusassembly an der Zelloberfläche, so dass die Viren direkt an den Extrazellulärraum abgegeben werden.

HIV und das Immunsystem

Die Bedeutung antigenpräsentierender Zellen

Dendritische Zellen

Antigenpräsentierende Zellen (APC), zu denen dendritische Zellen, Makrophagen und B-Lymphozyten gerechnet werden, stellen das „immunologische Fenster" zur Außenwelt dar. Dendritische Zellen (DC) gehören zu den potentesten Induktoren einer adaptiven Immunantwort. Vorläufer der DC wandern aus dem Knochenmark in periphere Gewebe und primäre lymphatische Organe, können dort lösliche und zelluläre Antigene aufnehmen und prozessieren und migrieren zu den sekundären lymphatischen Organen, wo sie antigenspezifische T-Zellen aktivieren. Aufgrund ihrer zentralen Rolle in der adaptiven Immunantwort gegen HIV sind sie Zielstrukturen für Vakzinestrategien, die HIV-spezifische T-Lymphozyten induzieren oder expandieren sollten. Alternativ wurden DC von Patienten direkt aufgereinigt, mit inaktiviertem, nicht-infektiösem HIV inkubiert und zur Vakzinierung verabreicht (Lu 2004).

DC repräsentieren eine heterogene Familie, deren funktionelle Eigenschaften und die Expression phänotypischer Marker abhängig vom Mikroenvironment und dem jeweiligen Reifungsstadium sind. Unreife DC monozytären Ursprungs (MDDC) sind insbesondere durch die Fähigkeit gekennzeichnet, Fremdantigen aufzunehmen und zu prozessieren, zeigen jedoch nur eine geringe T-zellstimulatorische Aktivität. Reife MDDC zeichnen sich dagegen durch eine ausgeprägte immunstimulatorische Kompetenz durch die Expression kostimulatorischer Moleküle aus. Gewebeständige DC und Langerhans-Zellen entsprechen einem unreifen Phänotyp; während ihrer Migration zum Parakortex der sekundären lymphatischen Organe reifen sie aus. Plasmazytoide DC haben die besondere Eigenschaft, bei Virusinfektionen nach Stimulation von Toll-like Rezeptoren (TLR) große Mengen von antiviral wirksa-

men IFN-α zu produzieren (Beignon 2005). Sie stellen damit eine Verbindung zwischen dem unspezifischen und adaptiven Immunsystem her.

Die Stimulation von $CD8^+$ T-Lymphozyten und Ausbildung von zytotoxischen T-Zellen (CTL) gelingt nach Präsentation eines antigenen Peptids im Zusammenhang mit HLA-Klasse I Antigen. Werden DC mit Viren (z. B. Influenza) infiziert, so benutzen die Viren die zelleigene „Maschinerie", um virale Proteine zu synthetisieren, die ebenso wie zelleigene Proteine durch Proteasomen in Peptide degradiert werden. Diese Peptide werden dann vom Zytosol ins endoplasmatische Retikulum transloziert und dort an HLA-Klasse I-Moleküle gebunden. Die resultierenden Peptid-HLA-Klasse-I-Komplexe wandern dann an die Zelloberfläche. Neben diesem Weg wurde jedoch experimentell gezeigt, dass DC Antigene von nichtreplizierenden Viren ebenso effektiv präsentieren können wie wenn sie selber infiziert sind (Lu 2004). Daneben können DC auch Antigene von absterbenden Zellen oder immunkomplexiertes Virus via HLA–Klasse I präsentieren. Die Präsentation exogener Antigene via HLA-Klasse I-Moleküle wird auch als „cross-presentation" bezeichnet und spielt bei der HIV-Infektion für die Entwicklung von CTL eine Rolle (Larsson 2002, Maranon 2004).

Die Interaktion von dendritischen Zellen und B/T-Zellen

B- und T-Lymphozyten gelten als Effektoren der Immunantwort, ihre Funktion wird von DC kontrolliert. DC können in der Peripherie Antigen aufnehmen und prozessieren. Sie exprimieren zudem Moleküle, die Lymphozyten aktivieren und migrieren zu den lymphatischen Organen. B-Zellen erkennen Antigen direkt durch Bindung an den B-Zellrezeptor. T-Zellen erkennen Antigen erst nach Prozessierung und Präsentation durch die DC. Die T-Zellrezeptoren (TCR) erkennen Fragmente von Antigen, welche im Kontext mit HLA-Klasse I bzw. HLA Klasse II-Molekülen $CD8^+$- bzw. $CD4^+$ T-Zellen stimulieren. Die Fähigkeit von DC, autologe und allogene T-Zellen zu stimulieren, beruht sowohl auf zellulären Faktoren wie auch auf der Sekretion von Zytokinen (z.B. IL-12).

DC haben eine enorme immunstimulatorische Potenz: nur wenige DC und eine geringe Menge Antigen reichen aus, um eine potente T-Zellantwort zu induzieren. Die Expression von Adhäsionsmolekülen und Lektinen wie DC-SIGN (Cell 2000) oder Mannoserezeptor (CD206) fördert die Aggregation von DC mit T-Zellen, das Engagement des T-Zellrezeptors, die wechselseitige Infektion zwischen den Zellen und damit die Verbreitung des Virus im Körper. DC-SIGN ist ein Typ C-Lektin und bindet Lentiviren wie HIV-1 und -2 sowie SIV über eine Interaktion von gp120 mit Karbohydraten. DC-SIGN ist in vivo nicht auf Langerhans-Zellen, sondern auf submukosalen und dermalen DC exprimiert. Das läßt vermuten, dass DC-SIGN neben CD4 und CCR5 bei der vertikalen und mukosalen Transmission von HIV von Bedeutung ist.

Das lymphatische Gewebe als Ort der Virusreplikation

Im mukosaassoziierten lymphatischen Gewebe befinden sich die meisten $CD4^+$ T-Zellen, von denen viele CCR5 exprimieren und als sog. Gedächtniszellen (memory cells) eingeordnet werden. Eine Reihe von wichtigen Studien (Mehandru 2004, Mattapallil 2005, Li 2005) hat gezeigt, dass eine zentrale Eigenschaft der SIV- und HIV-Infektion die massive Infektion und Depletion dieser $CD4^+CCR5^+$ memory T-

Zellen ist. In der Frühphase der SIV-Infektion können am Gipfel der Virusreplikation bis zu 60 % der $CD4^+$ T-Zellen in der intestinalen Lamina propria Virus-RNA enthalten. Die meisten dieser Zellen sind dann bereits wenige Tage später durch direkte und indirekte Zerstörung entgültig verloren. Die weitere Krankheitsprogression hängt offensichtlich von der Fähigkeit ab, mit der der Pool dieser Memory $CD4^+$ T-Lymphozyten im mukosaassoziierten lymphatischen Gewebe wieder hergestellt werden kann (Picker 2004). Einige Forscher argumentieren aufgrund dieser Daten für eine frühe Therapieeinleitung im Rahmen einer akuten HIV-Infektion, um den Schaden am Immunsystem zu begrenzen.

Bereits in der Frühphase der HIV-Infektion findet eine ausgeprägte Virusreplikation auch in anderen Bereichen des lymphatischen Gewebes statt (Embretson 1993, Pantaleo 1993). Während der Initialphase der HIV-Infektion entwickelt sich gleichzeitig eine HIV-spezifische Immunantwort, die die initial ausgeprägte Plasmaviräemie einzudämmen vermag. Virionen werden dabei im Bereich des Netzwerkes der follikulär dendritischen Zellen (FDC) des lymphatischen Gewebes in Form von Immunkomplexen festgehalten; Makrophagen und latent infizierte $CD4^+$ T-Zellen etablieren sich früh als permanentes Virusreservoir und können potentiell weitere Zellen infizieren. Im gesamten Verlauf der HIV-Erkrankung findet die Virusreplikation vorwiegend im lymphatischen Gewebe statt. Die Frequenz von Zellen mit proviraler DNA ist im lymphatischen Gewebe ca. 5-10 x höher als in mononukleären Zellen des peripheren Blutes, die Unterschiede in der Virusreplikation sind 10-100-fach. Während in der Frühphase der Infektion die großen Virusmengen zumeist aus aktivierten T-Zellen und Makrophagen stammen, resultieren die niedrigeren Viruskonzentrationen später eher aus ruhenden T-Zellen, dendritischen Zellen und FDC.

Erst die Aktivierung der $CD4^+$ T-Zelle nach Eintritt von HIV ermöglicht die Integration der proviralen DNA, was die Voraussetzung für die Synthese neuer Virionen ist. *In vitro* Untersuchungen zeigen zudem, das HIV-1 sich bevorzugt in aktive Gene (sogenannte „hot spots“) integriert (Schroder 2002). In dieser Hinsicht bietet das Mikromilieu des lymphatischen Gewebes ideale Bedingungen für die Replikation von HIV. Der enge räumliche Kontakt zwischen antigenpräsentierenden Zellen und $CD4^+$ T-Zellen, die Anwesenheit infektiöser Virionen im Bereich der FDC und das Vorhandensein proinflammatorischer Zytokine wie TNFα oder IL-6 begünstigen die Induktion einer Virusreplikation in latent infizierten Zellen und verstärkt das Ausmaß der Virusvermehrung in bereits infizierten Zellen. Zudem kommt es durch eine Freisetzung von mikrobiellen Produkten, wahrscheinlich aus dem Darm, zu einer systemischen Immunaktivierung (Brenchley 2006).

Die Bedeutung einer antigenbedingten Aktivierung von $CD4^+$ T-Zellen wird durch in vitro und in vivo Studien unterstrichen, die einen Anstieg der HIV-Replikation nach Stimulation mit Antigenen wie Tetanustoxoid, Influenza oder im Rahmen einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* aufzeigen konnten (O'Brian 1995). Dies soll kein Argument gegen Impfungen sein, unterstreicht aber, dass jede Situation, in der das Immunsystem aktiviert wird, potentiell mit einem Anstieg der Virusreplikation einhergeht (siehe dazu auch *Impfungen*, Seite 497).

Die chronische Phase der HIV-Infektion dauert meist Jahre und ist charakterisiert durch einen langsamen, aber kontinuierlichen Abfall der $CD4^+$ T-Helferzellzahlen im peripheren Blut, einer weitgehend konstanten Zahl infizierter $CD4^+$ T-

Lymphozyten und erhöhten Apoptoseraten von $CD4^+$ und $CD8^+$ T-Zellen. Besonders die vermehrte Apoptose wird als Ausdruck einer chronischen, generalisierten Immunaktivierung und als ursächlich für den schließlichen Abfall der Helferzellen angesehen. Diese Immunaktivierung (durch HIV und opportunistische Infektionen) bietet neues Substrat für HIV und virusinduzierten Zelluntergang (Lore 2005), konsumiert den Pool naiver und ruhender Gedächniszellen bei gleichzeitiger Expansion kurzlebiger Effektor T-Helferzellen und führt zu Störungen im Zellzyklus mit vermehrter aktivierungsinduzierter Apoptose (Derdeyn 2005). Helferzellen sind offensichtlich besonders anfällig für diese Schädigungen. HIV kann infizierte Zellen direkt durch seine Hüllenproteine (env) oder durch Caspaseaktivierung (vpr) zerstören oder durch indirekte Effekte (z.B. Fas-FasLigand) zwischen infizierten und nicht-infizierten Zellen Apopotose induzieren. Im Verlauf der unbehandelten HIV-Infektion ist parallel zum Abfall der $CD4^+$ T-Zellen in der Regel ein Anstieg der Plasmavirämie zu beobachten. Im lymphatischen Gewebe entwickelt sich dabei als morphologisches Korrelat einer zunehmenden Immundefizienz an Stelle der follikulären Hyperplasie eine zunehmende Auflösung des FDC-Netzwerkes, eine progrediente Fibrose sowie ein vermindertes virales „Trapping".

Im lymphatischen Gewebe zeigt sich unter HAART ein deutlicher Rückgang der Zahl der produktiv infizierten $CD4^+$ T-Zellen (Tenner-Racz 1998). Trotzdem kann bei allen Patienten unter HAART auch nach bis zu neunjähriger dauerhaft effektiver Therapie weiterhin ein Pool latent infizierter $CD4^+$ T-Zellen nachgewiesen werden (Chun 1997, Chun 2005). Die ständige Aktivierung latent infizierten $CD4^+$ T-Zellen und die Virusverbreitung durch aktivierte Helferzellen führen dabei zu einer anhaltenden Viruspersistenz und Zerstörung des $CD4^+$ T-Zell-Reservoirs. Die FDC dienen darüber hinaus zur Etablierung eines „Antigengedächtnisses", da sie trotz unnachweisbarer Virusreplikation unter HAART im Lymphknoten über Monate hinweg Hüllen- und Matrixantigene von HIV präsentieren und damit offenbar die Antikörperproduktion aufrechterhalten können (Popovic 2005).

Das HLA System und die Immunantwort gegen HIV

$CD8^+$ T-Zellen erkennen „ihr" Antigen im Zusammenhang mit HLA-Klasse-I-Antigenen auf antigenpräsentierenden Zellen, $CD4^+$ T-Zellen benötigen das Antigen im Zusammenhang mit HLA-Klasse-II-Molekülen. Die Entwicklung einer spezifischen Immunantwort ist daher auch vom individuellen HLA-Muster abhängig: Antigenpräsentierende Zellen können HIV-Antigene in „Gruben" der HLA-Klasse-I-Moleküle so darbieten, dass $CD8^+$ T-Lymphozyten optimal, eingeschränkt oder gar nicht aktiviert werden. In großen Patientenkohorten wurden HLA-Muster identifiziert, die mit einem günstigen oder ungünstigen Verlauf der Erkrankung assoziiert sind. Allein das HLA-Muster bedingt den günstigen Verlauf bei 40 % aller Langzeitüberlebenden.

Homozygotie für HLA Bw4 gilt als protektiv. Allerdings wird sonst eine Heterozygotie der HLA-Klasse-I-Loci (versus Homozygotie) als günstig angesehen (Carrington 1999). Bereits 1996 beschrieb Kaslow, dass HLA B14, B27, B51, B57 und B63 sowie C8 mit einem langsameren Fortschreiten des Immundefektes assoziiert war. HLA B18 gilt sogar als protektiv für die HIV-Infektion. HLA A23, B22, B35, B37 und B49 waren hingegen mit einem raschen Progress assoziiert. Alle Patienten mit HLA B35 waren nach 8 Jahren an AIDS erkrankt. Neuere Untersuchungen zei-

gen, dass nicht übereinstimmende HLA-Klasse-I-Antigene („Mismatch") zwischen HIV-diskordanten Paaren einen protektiven Effekt haben (Lockett 2001). Für HLA B57 konnte nachgewiesen werden, dass tatsächlich HLA B57 restringierte CTL gegen HIV-Peptide vorhanden sind. Überhaupt übt die HLA-B restringierte Immunantwort einen größeren Selektionsdruck aus, als die von HLA-A. Bedacht werden muss jedoch, dass die Identifikation von HLA-Antigenen bzw. -Peptiden, die bei HIV-infizierten Patienten mit einem günstigen Verlauf assoziiert sind, nicht notwendigerweise auch sinnvolle Peptide sind, um eine protektive Immunantwort im Sinne einer Vakzinierung zu induzieren. So wurde 2001 gezeigt, dass $CD8^+$ T-Lymphozyten HIV-exponierter, aber nicht infizierter Afrikanerinnen andere Epitope erkennen als $CD8^+$ T-Lymphozyten HIV-infizierter Afrikanerinnen (Kaul 2001). Offensichtlich kann es zu einem Verlust einer Epitopspezifität nach Serokonversion kommen. Hierzu passen Ergebnisse, die zeigen, dass das individuelle HLA-Muster entscheidend die adaptive Immunantwort und die daraus resultierenden Virusmutationen beeinflusst (Leslie 2004; Friedrich 2004). So „zwingen" die CTLs von z.B. Patienten mit HLA B57 und B58 die HI-Viren zu Mutationen im *gag*-Gen, die es dem Virus ermöglichen, der Immunantwort zu entkommen, dies jedoch oft zum Preis einer beeinträchtigten Replikationsfähigkeit. Wenn ein so selektioniertes Virus ein Individuum mit einem anderen HLA-Muster infiziert, verändert es sich frühzeitig durch (Rück-)Mutation in der *gag*-Region, weil kein immunologischer Druck mehr besteht und das Virus somit wieder die volle Replikationsfähigkeit erlangt. Bei einer Infektion von SIV, das Fluchtmutationen enthält, kommt es nach Infektion zwischen Tieren mit identischem MHC nur vorübergend zu einer Virämie mit Wildtypviren, bevor sich unter der identischen CTL-Antwort im neuen Tier wieder die ursprünglichen CTL-Fluchtmutationen etablieren (Barouch 2005). Gleiche HLA-Muster bei eineiigen Zwillingen wiederum führen, zumindest zu Beginn der Infektion, zu sehr ähnlichen CTL-Spezifitäten (Draenert 2006).

Seit 1997 ist bekannt, dass HIV-Patienten mit günstigem Verlauf HIV-spezifische $CD4^+$ T-Zellen aufweisen (Rosenberg 1997). Die Identifikation protektiver bzw. ungünstiger HLA-Klasse-II-Antigene ist noch weniger gut charakterisiert als für MHC-Klasse-I. An Kohorten von vertikal infizierten Kindern und HIV-infizierten Erwachsenen zeigte sich ein protektiver Effekt von HLA DR13 (Keet 1999).

Killer cell immunoglobulin like receptors (KIR) stellen Liganden von HLA Klasse I Molekülen dar und können als stimulierende bzw. aktivierende Rezeptoren die Funktion von NK-Zellen kontrollieren. NK-Zellen (v. a. $CD16^+CD56^{dim}$) können durch KIR z.B. virusinfizierte Zellen oder Tumorzellen mit niedriger HLA Klasse I-Expression identifizieren und diese Zellen durch zytotoxische Effekte zerstören. Wie wichtig dieser Faktor bei der Abwehr der HIV-Infektion ist, konnte bisher nicht sicher definiert werden (Fauci 2005). Eine kleinere Population von NK-Zellen ($CD16^-CD56^{bright}$) erfüllt eher regulatorische Funktionen. Diese Zellen sezernieren CC-Chemokine wie CCL3, CCl4, CCL5, die evtl. die Infektion von Zellen durch HIV inhibieren. Das Vorliegen von KIR-Polymorphismen (z. B. KIR3DS1-Allel) im Kontext mit bestimmten HLA-Antigenen korreliert sehr gut mit einem günstigen bzw. weniger raschen Krankheitsverlauf (Carrington 1999, Martin 2002). Die HIV-Infektion selbst führt in NK-Zellen zu einer Beeinträchtigung der antikörperabhängigen Zytotoxizität, einer reduzierten direkten zytolytischen Aktivität, zu Veränderungen im Expressionsmuster von KIR und dem Verlust von NK-Zellen. Darüber

hinaus sind niedrige NK-Zellzahlen eventuell mit einer rascheren Krankheitsprogression ohne HIV-Therapie assoziiert.

Auch andere genetisch determinierte Faktoren können den individuellen Verlauf der HIV-Infektion beeinflussen. Eine Punktmutation im Promoter von IL-6 (G174) ist mit einer erhöhten Produktion von IL-6 und klinisch einer erhöhten Inzidenz von Kaposi-Sarkomen assoziiert. Das Vorliegen einer Homozygotie im IL-10 Promoter (Codon 592) ist in vitro durch eine verminderte Produktion von IL-10 charakterisiert und klinisch mit einem rascheren Progress der Erkrankung assoziiert.

Zusammenfassend muss allerdings konstatiert werden, dass es trotz eindrucksvoller statistischer Korrelation von genetischen Markern mit dem Krankheitsverlauf bislang keine Hinweise gibt, dass die Kenntnis dieser genetischen Marker für den individuellen Krankheitsverlauf von Bedeutung bzw. Entscheidungsrelevanz ist.

Die HIV-spezifische zelluläre Immunantwort

Zytotoxische T-Zellen (CTL) können virusinfizierte Zellen erkennen und elimieren. Die bisherigen Erkenntnisse zur Rolle von CTL bei der HIV-Infektion zeigen deutlich, dass besonders gag-spezifische CTL, für den Verlauf der Erkrankung von wesentlicher Bedeutung sind. Wahrscheinlich spielen sie jedoch bei der primären Prävention gegen HIV nur eine untergeordnete Rolle.

Vergleicht man sogenannte HIV-Langzeitüberlebende (LTNP) mit Patienten mit raschem Krankheitsverlauf, so finden sich bei den LTNP eine hohe Zahl von HIV-spezifischen Vorläufer-CTL mit breiter Spezifität gegen verschiedenste Virusproteine. Die protektive Rolle der CTL wird auch dadurch deutlich, dass das Auftreten von viralen „Escape"-Mutanten spät im Krankheitsverlauf (nach 9-12 Jahren) mit der Krankheitsprogression assoziiert ist (Goulder 1997). Eine HIV-spezifische CTL-Antwort wurde auch bei HIV-exponierten, aber nicht infizierten Personen beobachtet: *nef*-spezifische CTL konnten bei seronegativen heterosexuellen Partnern von HIV-1 infizierten Individuen, *env*-spezifische CTL bei seronegativen Krankenschwestern nach Nadelstichverletzungen nachgewiesen werden (Pinto 1995). Leider wurde aber auch gezeigt, dass bei Patienten trotz guter CTL-Antwort Superinfektionen mit einem anderen HIV-Isolat möglich sind, obwohl sich die viralen Epitope, gegen die die CTL-Antwort in vitro gemessen werden konnte, nur geringfügig zwischen beiden Isolaten unterschieden (Altfeld 2002).

Der Nachweis einer CTL-Antwort korreliert mit der Suppression der Plasmavirämie nicht nur während der Serokonversion, sondern auch während Therapiepausen. Noch unklar ist, warum diese temporär effektive CTL-Antwort im Verlauf der Erkrankung nachlässt. Mehrere Gründe sind denkbar. Durch die Bildung von „Escape"-Mutanten wird die Erkennung durch CTL unmöglich. Das *nef*-Protein kann seinerseits HLA-Klasse-I-Antigene herunterregulieren und somit ebenfalls ein Erkennen verhindern. $CD8^+$ T-Zellen können auch von HIV infiziert werden (Saha 2001), was eventuell einige dieser Beobachtungen erklären könnte. Schließlich wurde kürzlich gezeigt, dass während der HIV-Infektion die spezifischen CTL vermehrt PD-1 exprimieren. Dieses Molekül führt dann nach Interaktion mit seinem Partner PD-1 Ligand zu einer Dysfunktion der CTL. Die Blockade dieser Wechselwirkung durch z. B. einen Antikörper verbesserte die CTL-Funktion der HIV-Patienten: Proliferation, Zytokinproduktion und Zytotoxizität steigen wieder an (Trautmann 2006).

Eine sensitive Technologie ermöglicht es, HIV-spezifische CTL innerhalb der peripher zirkulierenden Lymphozyten direkt zu messen (Ogg 1998). Es wurde gezeigt, dass diese CTL zwar HIV-spezifisch sind, jedoch nur wenig Perforin enthalten (Appay 2000). HIV-spezifische CTL sind offenbar nur dann gute Effektorzellen, wenn sie gleichzeitig Interferon-γ und TNFα produzieren (Lichtenfeld 2004). Andere Arbeitsgruppen postulieren, dass Störungen bei der Ausreifung von HIV-spezifischen CTL im Vergleich zu z. B. CMV-spezifischen CTL zu beobachten sind (Harari 2002).

CTL sind bei ihrer Proliferation und Aktivierung oft auf die Hilfe von $CD4^+$ T-Zellen angewiesen (Bevan 2004). Rosenberg (1997) wies erstmals auf die Bedeutung HIV-spezifischer $CD4^+$ T-Zellen hin und zeigte, dass eine HAART in der Frühphase der HIV-Infektion mit der Persistenz HIV-spezifischer CD4-T-Zellantworten assoziiert ist. Die HIV-spezifischen $CD4^+$ T-Lymphozyten sind vorwiegend gegen Epitope aus *gag* und *nef* gerichtet (Kaufmann 2004). Berücksichtigt man, dass HIV-spezifische T-Zellen zu den ersten $CD4^+$ T-Zellen gehören, die nach Eindringen von HIV in den Organismus aktiviert werden, so muss davon ausgegangen werden, dass sie andererseits auch selber bevorzugt infiziert werden könnten (Douek 2002). Somit ist aktuell unklar, ob der häufig zu beobachtende Verlust von HIV-spezifischer CTL-Aktivität einen intrinsischen Defekt der CTL widerspiegelt oder aber sekundär einen Verlust von HIV-spezifischen $CD4^+$ T-Zellen reflektiert.

Verschiedene therapeutische Vakzinestrategien wurden bislang zumeist an Rhesusaffen mit dem Ziel getestet, eine SIV-spezifische CTL-Antwort zu induzieren. Vielversprechende Ergebnisse berichteten Lu und Mitarbeiter (2003), die SIV-infizierte Rhesusaffen mit autologen dendritischen Zellen, beladen mit inaktiviertem SIV, impften. Die geimpften Affen zeigten im Vergleich zu den Kontrolltieren einen dramatischen Abfall der Viruslast und die Entwicklung SIV-spezifischer zellulärer und humoraler Immunantworten. Mit einer ähnlichen Impfstrategie konnten bei Patienten HIV-spezifische $CD4^+$ T-Zellen, die Interferon-γ und/oder Interleukin-2 produzieren, sowie *gag*-spezifische $CD8^+$ T-Zellen festgestellt werden (Lu 2004).

Im Gegensatz zu der CTL-Aktivität HIV-spezifischer $CD8^+$ T-Zellen, die vom Zell-Zellkontakt HLA-identischer Zellen abhängt, wurde bereits 1986 eine lösliche CD8-Suppressoraktivität identifiziert (Walker 1986), deren Identität allerdings bis heute nicht restlos geklärt ist. Zumindest ein Teil der zu beobachtenden Aktivität, die die HIV-Vermehrung sowohl in $CD4^+$ T-Zellen als auch in Makrophagen hemmt, ist durch die ß-Chemokine MIP-1a, MIP-1ß und RANTES erklärbar (Cocchi 1995). Als andere Kandidaten wurden IL-16 (Baier 1995) und das Chemokin MDC (Pal 1997) diskutiert.

T_H1/T_H2 Immunantwort

Je nach dem Sekretionsmuster von Zytokinen können T_H1 und T_H2-Antworten unterschieden werden. T_H1 $CD4^+$ T-Lymphozyten sezernieren vornehmlich Interleukin-2 (IL-2) und Interferon-γ und damit Zytokine, die die Effektorfunktionen des Immunsystems (CTL, NK-Zellen, Makrophagen) unterstützen. T_H2 Zellen produzieren vornehmlich IL-4, IL-10, IL-5 und IL-6, also Zytokine, die eher eine humorale Immunantwort begünstigen. Es wird diskutiert, ob eine HIV-spezifische T_H1-Antwort als protektiv angesehen werden kann, da T_H1-Zytokine für die Ausbildung

einer CTL-Antwort wesentlich sind. Andere Forscher wiederum glauben, dass besonders neutralisierende Antikörper protektiv gegen HIV sind, da sie freie Viren bei einer Neuinfektion attackieren können, während CTLs gegen bereits infizierte Zellen aktiv sind (Pantaleo 2004). Untersuchungen an HIV-exponierten, nicht infizierten Personen haben gezeigt, dass Zellen dieser Menschen nach in vitro Stimulation mit HIV-*env*-Antigenen (gp120/gp160) und Peptiden IL-2 sezernieren, nicht aber nichtexponierte Kontrollpersonen (Clerici 1992). Auch Untersuchungen an medizinischem Personal nach Nadelstichverletzungen und an Neugeborenen HIV-infizierter Mütter legen nahe, dass eine HIV-spezifische T_H1-Antwort Ausdruck einer protektiven Immunantwort sein kann. Studien mit HIV-Langzeitüberlebenden lassen vermuten, dass eine wünschenswerte Immunantwort gegen HIV aus polyfunktionellen $CD4^+$ T-Lymphozyten besteht, die IL-2 und/oder Interferon-γ produzieren.

Die HIV-spezifische humorale Immunantwort

Die Assoziation zwischen dem Auftreten einer humoralen Immunantwort gegen HIV und dem Krankheitsverlauf ist weniger gut charakterisiert. Im Affenmodell kann die Injektion eines Cocktails neutralisierender Antikörper eine mukosale SIV-Infektion verhindern (Ferrantelli 2004). Solche Antikörper scheinen in der sehr frühen Phase der HIV-Infektion besonders effektiv (Derdeyn 2004). Dies legt die Vermutung nahe, dass für eine primäre Vakzine gegen HIV eine humorale Immunantwort unabdingbar ist. Ähnlich wie bei den CTL üben neutralisierende Antikörper jedoch einen Selektionsdruck auf die Viren aus und bewirken dadurch Fluchtmutationen von HIV (Wei 2003). Werden bei Rhesusaffen B-Zellen mit Hilfe eines monoklonalen Antikörpers depletiert und die Tiere anschließend mit SIV infiziert, so zeigt sich kein Unterschied im Abfall der Plasmavirämie (Schmitz 2003). Ein verlangsamter Krankheitsverlauf korrelierte mit dem Fehlen einer Immunantwort gegen bestimmte Epitope von gp120 (Wong 1993), mit dem hochtitrigen Nachweis von p24-spezifischen Antikörpern (Hogervorst 1995) und der Persistenz neutralisierender Antikörper (Montefiori 1996) insbesondere gegen primäre HIV-Isolate und autologes Virus. LTNP haben häufig neutralisierende Antikörper gegen eine Vielzahl von Primärisolaten und eine Persistenz von Antikörpern gegen die eigenen Viren. Ob der Erhalt von neutralisierenden Antikörpern aber die Ursache der Protektion oder lediglich Ausdruck eines noch relativ intakten Immunsystems ist, ist unklar. Exponierte, aber nicht infizierte Personen haben möglicherweise eine lokale (mukosale IgA-Antikörper gegen HIV) oder eine temporäre Antikörperbildung, die ursächlich an der Protektion beteiligt ist, sich jedoch systemischen Messungen entzieht (Mazzoli 1997, Saha 2001).

Therapeutisch wurde vor einigen Jahren versucht, Patienten mit weit fortgeschrittener HIV-Infektion mit angereichertem Plasma HIV-infizierter Patienten aus frühen Stadien zu behandeln. Ein signifikanter Effekt auf den weiteren Krankheitsverlauf war jedoch nicht feststellbar (Jacobson 1998). Erfolgreicher, aber noch nicht zufriedenstellend, verliefen Versuche mit passiver Immunisierung durch neutralisierende Antikörper bekannter Spezifität. Bei einigen akut oder chronisch HIV-infizierten ließ sich die Viruslast nach Absetzen der antiretroviralen Therapie zumindest vorübergehend kontrollieren (Trkola 2005).

Eine Vakzine gegen HIV?

Die große Herausforderung der Zukunft ist angesichts von weltweit mehr als 42 Millionen HIV-infizierten Menschen die Entwicklung einer prophylaktischen Vakzine gegen HIV. Auf dem Weg dorthin werden zunächst Vakzine erprobt, die zu einer relativen Resistenz durch geringere Virusreplikation führen. Klinische Beobachtungen an exponierten, aber nicht infizierten Personen sowie an Langzeitüberlebenden mit HIV sowie die meist nur vorübergehende Kontrolle der HIV-Replikation nach der Primärinfektion legen nahe, dass nicht nur genetische, sondern auch immunprotektive Mechanismen existieren, deren Induktion vielleicht sogar präventiv eine Neuinfektion verhindern könnte.

Auch tierexperimentelle Untersuchungen legen nahe, dass protektive Immunmechanismen induziert werden können. In nichthumanen Primaten können Immunogene, die eine CD8-Antwort induzieren, den Verlauf der SIV-Infektion abmildern. Umgekehrt ist eine experimentell induzierte Depletion von $CD8^+$ T-Zellen durch monoklonale Antikörper bei infizierten Primaten von einem raschen Anstieg der Plasmavirämie begleitet. Immunogene, die in nichthumanen Primaten neutralisierende Antikörper induzieren, können eine Infektion mit einem homologen Virus verhindern. Ebenso kann der passive Transfer neutralisierender Antikörper sowohl im Primatenmodell als auch in der humanen SCID-Maus eine Neuinfektion mit einem homologen Virus verhindern. Andererseits könnte die Stimulation von HIV-spezifischen $CD4^+$ T-Lymphozyten, die sowohl B-Zell- als auch CTL-Antworten unterstützen würde, ein bevorzugtes Ziel und Substrat für HIV in der frühen Infektionsphase darstellen und damit der Virusreplikation Vorschub leisten (Beignon 2005).

Das Spektrum der Vakzinestrategien gegen HIV reicht von der Verwendung von HIV-Peptiden, nackter DNA, Lebendvektoren, Proteinen, Pseudovirionen, bakteriellen oder viralen Vektoren hin bis zum möglichen Einsatz von modifizierten HIV-Isolaten. Nachdem, historisch gesehen, zunächst nach Möglichkeiten gesucht wurde, neutralisierende Antikörper zu induzieren, wurde später der Schwerpunkt auf eine Induktion der zellulären Immunantwort gelegt. Heute geht man davon aus, dass vorzugsweise beides induziert werden sollte.

Ein Problem bei der Entwicklung einer protektiven humoralen Immunantwort liegt darin, dass viele neutralisierende Antikörper keine oder nur eine begrenzte Neutralisation von Primärisolaten zeigen. Die Entwicklung von Mutationen kann ebenfalls mit der Funktion neutralisierender Antikörper oder der Erkennung durch $CD8^+$ CTL interferieren. Ein weiteres Problem stellt die hohe Variabilität des Hüllproteins gp120 dar. Überdies kann eine ausgeprägte Glykosylierung oder nur vorübergende Zugänglichkeit von strukturellen Domainen die Erkennung immunodominanter Peptidstrukturen erschweren (Chen 2005, Derdeyn 2005).

Obwohl die zytotoxische T-Zellantwort für den Verlauf der HIV-Infektion von entscheidender Bedeutung ist, gibt es bislang keine Hinweise dafür, dass sie auch primär protektiv sein kann. So berichteten Altfeld et al (2002) über einen HIV-infizierten Patienten, der im Rahmen seiner Primärinfektion mit HAART behandelt wurde und nach erfolgreicher Virussuppression im weiteren Verlauf strukturierte Therapiepausen einlegte. Parallel dazu entwickelte sich eine deutliche CTL-

Antwort, die jedoch eine Superinfektion mit einem zweiten Subtyp-B-Isolat trotz Vorliegen kreuzreagierender CTL-Epitope nicht verhindern konnte.

Neben dem Ringen um die besten Vakzinierungstrategien entwickelt sich zunehmend eine Diskussion um die Aussagekraft technischer Analyseverfahren zur Beurteilung eines Impferfolges. Uneinigkeit besteht z. B. darüber, in welchem Maß labortechnisch erhobene Befunde wie Zellproliferation, intrazelluläre Zytokinproduktion und andere Effektormechanismen von T-Lymphozyten miteinander korrelieren und welche Ergebnisse eine protektive oder krankheitsverlangsamende Immunantwort tatsächlich anzeigen. Die komplexen, sich ständig entwickelnden und kostspieligen Analysen werden damit zu einem wesentlichen Faktor in der Planung, Durchführung und Auswertung internationaler Studien zur HIV-Vakzineentwicklung.

Literatur

1. Altfeld M, Allen TM, Yu XG, et al. HIV-1 superinfection despite broad CD8+ T-cell responses containing replication of the primary virus. WalkerNature. 2002; 420: 434-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12459786
2. Anzala AO, Ball TB, Rostron T, O'Brien SJ, Plummer FA, Rowland-Jones SL. CCR2-64I allele and genotype association with delayed AIDS progression in African women. Lancet 1998, 351: 1632-3.
3. Appay V, Nixon DF, Donahoe SM et al. HIV-specific CD8+ T cells produce antiviral cytokines but are impaired in cytolytic function. J Exp Med 2000; 192: 63-75.
4. Baier M, Werner A, Bannert N, Metzner K, Kurth R. HIV suppression by interleukin-16. Nature 1995, 378: 563.
5. Banda NK, Bernier J, Kurahara DK, et al. Cross-linking CD4 by HIV gp120 primes T cells for activation induced apoptosis. J Exp Med 1992, 176: 1099-106. http://amedeo.com/lit.php?id=1402655
6. Barouch DH, Powers J, Truitt DM, et al. Dynamic immune responses maintain cytotoxic T lymphocyte epitope mutations in transmitted simian immunodeficiency virus variants. Nat Immunol 2005; 6: 247-52. Epub 2005 Jan 30. http://amedeo.com/lit.php?id=15685174
7. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. Science 1983, 220: 868-71. http://amedeo.com/lit.php?id=6189183
8. Beignon AS, McKenna K, Skoberne M, et al. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor- viral RNA interactions. J Clin Invest 2005; http://amedeo.com/lit.php?id=16224540
9. Bevan MJ. Helping the CD8(+) T-cell response. Nat Rev Immunol 2004; 4: 595-602. http://amedeo.com/lit.php?id=15286726
10. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. Nat Med 2006; 12: 1365-71. Epub 2006 Nov 19. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=17115046
11. Carrington M, Nelson GW, Martin MP, et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. Science 1999: 12, 28: 1748-52. http://amedeo.com/lit.php?id=10073943
12. Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. Cell 1997, 89: 263-73. http://amedeo.com/lit.php?id=9108481
13. Chen B, Vogan EM, Gong H, Skehel JJ, Wiley DC, Harrison SC. Structure of an unliganded simian immunodeficiency virus gp120 core. Nature 2005; 433: 834-41. http://amedeo.com/lit.php?id=15729334
14. Chen JD, Bai X, Yang AG et al. Inactivation of HIV-1 chemokine co-receptor CXCR-4 by a novel intrakine strategy. Nat Med. 1997,; 3:1110-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9334722
15. Chiu YL, Soros VB, Kreisberg JF, Stopak K, Yonemoto W, Greene WC. Cellular APOBEC3G restricts HIV-1 infection in resting CD4+ T cells. Nature 2005; 435: 108-14. Epub 2005 Apr 13. http://amedeo.com/lit.php?id=15829920
16. Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. Nature 1997,387:183-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9144289
17. Chun TW, Nickle DC, Justement JS, et al. HIV-infected individuals receiving effective antiviral therapy for extended periods of time continually replenish their viral reservoir. J Clin Invest 2005; 115: 3250-3255. http://amedeo.com/lit.php?id=16276421
18. Cicala C, Arthos J, Censoplano N, et al. HIV-1 gp120 induces NFAT nuclear translocation in resting CD4+ T-cells. Virology 2005; http://amedeo.com/lit.php?id=16260021
19. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira O. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 1986, 233: 343
20. Clerici M, Giorgi JV, Chou CC, et al. Cell-mediated immune response to HIV (HIV) type-1 in seronegative homosexual men with a recent sexual exposure to HIV-1. J Infect Dis 1992, 165: 1012-9. http://amedeo.com/lit.php?id=1533867
21. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya S, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1a, and MIP-1ß as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. Science 1995, 270: 1811-5. http://amedeo.com/lit.php?id=8525373
22. Collins KL, Chen BK, Walker BD, Baltimore D. HIV-1 nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. Nature 1998, 391: 397-401. http://amedeo.com/lit.php?id=9450757
23. Cullen BR. HIV-1 auxiliary proteins: making connections in a dying cell. Cell 1998, 93: 685-92.
24. Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. Nature 1984, 312: 763-7. http://amedeo.com/lit.php?id=6096719
25. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restrictions of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Science 1996, 273: 1856-62. http://amedeo.com/lit.php?id=8791590
26. De Clercq E, Schols D. Inhibition of HIV infection by CXCR4 and CCR5 chemokine receptor antagonists. Antivir Chem Chemother 2001; 12: Suppl 1:19-31 Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11594685
27. Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. Nature 1996, 381: 661-6. http://amedeo.com/lit.php?id=8649511

28. Deng HK, Unutmaz D, Kewalramani VN, Littman DR. Expression cloning of new receptors used by simian and human immunodeficiency viruses. Nature 1997, 388: 296-300. http://amedeo.com/lit.php?id=9230441

29. Derdeyn CA, Decker JM, Bibollet-Ruche F, et al. Envelope-constrained neutralization-sensitive HIV-1 after heterosexual transmission. Science 2004; 303: 2019-22. http://amedeo.com/lit.php?id=15044802

30. Derdeyn CA, Silvestri G. Viral and host factors in the pathogenesis of HIV infection. Curr Opin Immunol 2005; 17: 366-73. http://amedeo.com/lit.php?id=15955686

31. Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the ß-chemo-kine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. Cell 1996, 85: 1149-58. http://amedeo.com/lit.php?id=8674120

32. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. Nature 2002; 417: 95-98.

33. Draenert R, Allen TM, Liu Y, et al. Constraints on HIV-1 evolution and immunodominance revealed in monozygotic adult twins infected with the same virus. J Exp Med 2006; 203: 529-39. Epub 2006 Mar 13. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16533886
Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. Nature 1996, 381: 667-73. http://amedeo.com/lit.php?id=8649512

34. Edwards TG, Hoffman TL, Baribaud F, et al. Relationships between CD4 independence, neutralization sensitivity and exposure of a CD4-induced epitope in an HIV-1 envelope protein. J Virol 2001, 75:5230-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11333905

35. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. Nature 1993, 362: 359-62. http://amedeo.com/lit.php?id=8096068

36. Fatkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. Nat Med 2005; 11: 1170-2. Epub 2005 Oct 5. http://amedeo.com/lit.php?id=16205738

37. Fauci AS, Mavilio D, Kottilil S. NK cells in HIV infection: Paradigm for protection or targets for ambush. Nat Rev Immunol 2005; 5: 835-43. http://amedeo.com/lit.php?id=16239902

38. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. Science 1996, 272: 872-7. http://amedeo.com/lit.php?id=8629022

39. Ferrantelli F, Rasmussen RA, Buckley KA et al. Complete protection of neonatal rhesus macaques against oral exposure to pathogenic simian-human immunodeficiency virus by human anti-HIV monoclonal antibodies. J Infect Dis 2004; 189: 2167-2173.

40. Friedrich TC, Dodds EJ, Yant LJ, et al. Reversion of CTL escape-variant immunodeficiency viruses in vivo. Nat Med 2004; 10: 275-81. Epub 2004 Feb 15. http://amedeo.com/lit.php?id=14966520

41. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983, 220: 865-7. http://amedeo.com/lit.php?id=6601823

42. Ganesh L, Burstein E, Guha-Niyogi A et al. The gene product murr1 restricts HIV-1 replication in resting CD4+ lymphocytes. Nature 2003; 426: 853-857.

43. Geijtenbeek TB, Torensma R, van Vliet SJ, et al. Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immuene responses. Cell 2000, 100: 575-85. http://amedeo.com/lit.php?id=10721994

44. Gelderblom HR, Gentile M, Scheidler A, Özel M, Pauli G. Zur Struktur und Funktion bei HIV. AIFO 1993, 5: 231.

45. Goulder PJ, Phillips RE, Colbert RA, et al. Late escape from an immundominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. Nat Med 1997, 3: 212-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9018241

46. Harari A, Rizzardi GP, Ellefsen K et al. Analysis of HIV-1 and CMV specific memory CD4 T cell responses during primary and chronic infection. Blood 2002; 100: 1381-1387.

47. Herbeuval JP, Hardy AW, Boasso A, et al. Regulation of TNF-related apoptosis-inducing ligand on primary CD4+ T cells by HIV-1: role of type I IFN-producing plasmacytoid dendritic cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 13974-9. http://amedeo.com/lit.php?id=16174727

48. Hogervorst E, Jurriaans S, de Wolf F, et al. Predictors for non-and slow progression in HIV type 1 infection: low viral RNA copy numbers in serum and maintenance of high HIV-1 p24-specific but not V3-specific antibody levels. J Infect Dis 1995, 171: 811-21. http://amedeo.com/lit.php?id=7706807

49. Jacobson JM. Passive immunizytion for the treatment of HIV infection. Mt Sinai J Med 1998; 65: 22 – 26.

50. Jacobson JM, Israel RJ, Lowy I, et al. Treatment of advanced human immunodeficiency virus type 1 disease with the viral entry inhibitor PRO 542. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 423-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=14742190

51. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. Nat Med 1996: 2: 405-11. http://amedeo.com/lit.php?id=8597949

52. Kaufmann DE, Bailey PM, Sidney J, et al. Comprehensive analysis of human immunodeficiency virus type 1-specific CD4 responses reveals marked immunodominance of gag and nef and the presence of broadly recognized peptides. J Virol 2004; 78: 4463-77. http://amedeo.com/lit.php?id=15078927

53. Kaul R, Rowland-Jones SL, Kimani J, et al. New insights into HIV-1 specific cytotoxic T-lymphocyte responses in exposed, persistently seronegative Kenyan sex workers. Immunol Lett 2001, 79: 3-13. http://amedeo.com/lit.php?id=11595284

54. Keet IP, Tang J, Klein MR, et al. Consistent associations of HLA class I and II and transporter gene products with progression of HIV type 1 infection in homosexual men. J Infect Dis 1999, 180: 299-309. http://amedeo.com/lit.php?id=10395843

55. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. Nat Med 1998, 4: 1302-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9809555

56. Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, Sullivan JL, Desrosiers RC. Brief report: Absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. N Engl J Med 1995, 332: 228-32

57. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. Nature 1984, 312: 767-8. http://amedeo.com/lit.php?id=6083454

58. Kohl NE, Emini EA, Schleif WA, et al. Active HIV protease is required for viral infectivity. Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85: 4686-90. http://amedeo.com/lit.php?id=3290901

59. Larsson M, Fonteneau JF, Lirvall M, Haslett P, Lifson JD, Bhardwaj N. Activation of HIV-1 specific CD4 and CD8 T cells by human dendritic cells: roles for cross-presentation and non-infectious HIV-1 virus. AIDS 2002; 16: 1319-29. http://amedeo.com/lit.php?id=12131208

60. Lataillade M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. AIDS Patient Care STDS 2006; 20: 489-501. http://amedeo.com/lit.php?id=16839248

61. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D,. et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med. 2003, May 29;348(22):2186-95. http://amedeo.com/lit.php?id=12773645

62. Leslie AJ, Pfafferott KJ, Chetty P, et al. HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission. Nat Med 2004; 10: 282-9. Epub 2004 Feb 8. http://amedeo.com/lit.php?id=14770175

63. Levy JA, Mackewicz CE, Barker E. Controlling HIV pathogenesis: the role of thenoncytotoxic anti-HIV response of CD8+ T cells. Immunol Today 1996,17: 217-24. http://amedeo.com/lit.php?id=8991383

64. Liao F, Alkhatib G, Peden KWC, Sharma G, Berger EA, Farber JM. STRL-33, a novel chemokine receptor-like protein, functions as a fusion cofactor for both macrophage-tropic and T cell line-tropic HIV-1. J Exp Med 1997, 185: 2015-23. http://amedeo.com/lit.php?id=9166430

65. Lichterfeld M, Yu XG, waring MT et al.HIV-1 specific cytotoxicity is preferentially mediated by a subset of CD8+ T cells producing both interferon gamma and tumor necrosis factor alpha. J Exp Med 2004; 104, 487-494.

66. Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell 1996, 86: 367-77. http://amedeo.com/lit.php?id=8756719

67. Liu SL, Schacker T, Musey L, et al. Divergent patterns of progression to AIDS after infection from the same source: HIV type 1 evolution and antiviral responses. J Virol 1997, 71: 4284-95. http://amedeo.com/lit.php?id=9151816

68. Lockett SF, Robertson JR, Brettle RP, et al. Mismatched human leukocyte antigen alleles protect against heterosexual HIV transmission. J Acq Imm Defic Syndr 2001: 27: 277-80. http://amedeo.com/lit.php?id=11464148

69. Lore K, Smed-Sorensen A, Vasudevan J, Mascola JR, Koup RA. Myeloid and plasmacytoid dendritic cells transfer HIV-1 preferentially to antigen-specific CD4+ T cells. J Exp Med 2005; 201: 2023-33. http://amedeo.com/lit.php?id=15967828

70. Lu W, Arraes LC, Ferreira WT, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. Nat Med 2004; 10: 1359-1365.

71. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. Nat Med 2003; 9: 13-14.

72. Maranon C, Desoutter JF, Hoeffel G, Cohen W, Hanau D, Hosmalin A. Dendritic cells cross-present HIV antigens from live as well as apoptotic infected CD4+ T lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101: 6092-7. Epub 2004 Apr 12. http://amedeo.com/lit.php?id=15079077

73. Mariani R, Chen D, Schröfelbauer B et al. Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by vif. Cell 2003; 114: 21-31

74. Martin MP, Gao X, Lee JH, et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. Nat Genet. 2002, Aug;31(4):429-34. http://amedeo.com/lit.php?id=12134147

75. Martin MP, Gao X, Lee JH, et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. Nat Genet 2002; 31: 429-34. Epub 2002 Jul 22. http://amedeo.com/lit.php?id=12134147

76. Mazzoli S, Trabattoni D, Lo Caputo S, et al. HIV-specific mucosal and cellular immunity in HIV-seronegative partners of HIV-seropositive individuals. Nat Med 1997, 3:1250-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9359700

77. Miller RH, Sarver N. HIV accessory proteins as therapeutic targets. Nat Med 1997, 3: 389-94.

78. Montefiori DC, Pantaleo G, Fink LM, et al. Neutralizing and infection-enhancing antibody responses to HIV type 1 in long-term nonprogressors. J Infect Dis 1996, 173: 60-7. http://amedeo.com/lit.php?id=8537683

79. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. Blood 1995, 86: 1082-9. http://amedeo.com/lit.php?id=7620162

80. Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, et al. Quantitation of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and plasma load of viral RNA. Science 1998, 279: 2103-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9516110

81. Olson W, Israel R, Jacobson J et al. Viral resistance and pharmacologic analyses of phase I/II study patients treated with the HIV-1 entry inhibitor PRO542. ..CAbstract 561, 10th CROI 2003, Boston. Abstract 561

82. Pal R, Garzino-Demo A, Markham PD, et al. Inhibition of HIV-1 infection by the ß-chemokine MDC. Science 1997, 278: 695-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9381181

83. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. Nature 1993, 362: 355-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8455722

84. Pantaleo G, Koup RA. Correlates of immune protection in HIV-1 infection: what we know, what we don´t know, what we should know. Nat Med 2004; 10: 806-10. http://amedeo.com/lit.php?id=15286782

85. Peter F. HIV nef: The mother of all evil? Immunity, 1998, 9: 433-7.

86. Pinto LA, Sullivan J, Berzofsky JA, et al. Env-specific cytotoxic T lymphocyte responses in HIV seronegative health care workers occupationally exposed to HIV contaminated body fluids. J Clin Invest 1995, 96: 867-76. http://amedeo.com/lit.php?id=7635981

87. Pion M, Granelli-Piperno A, Mangeat B, et al. APOBEC3G/3F mediates intrinsic resistance of monocyte-derived dendritic cells to HIV-1 infection. J Exp Med 2006; 203: 2887-93. Epub 2006 Dec 4. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=17145955

88. Popovic M, Tenner-Racz K, Pelser C, et al. Persistence of HIV-1 structural proteins and glycoproteins in lymph nodes of patients under highly active antiretroviral therapy. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 14807-12. http://amedeo.com/lit.php?id=16199516

89. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. Science 1997, 278: 1447-50. http://amedeo.com/lit.php?id=9367954

90. Saha K, Zhang J, Gupta A et al. Isolation of primary HIV-1 that target CD8+ T lymphocytes using CD8 as a receptor. Nat Med 2001, 7: 65-72. http://amedeo.com/lit.php?id=11135618

91. Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S et al. Effect of humoral immune responses on controlling viremia during primary infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. J Virol 2003; 77: 2165-2173.

92. Schooley RT, Merigan TC, Gaut P, et al. Recombinant soluble CD4 therapy in patients with AIDS and ARC. Ann Intern Med 1990, 112: 247-53. http://amedeo.com/lit.php?id=2297203

93. Schroder AR, Shinn P, Chen H, Berry C, Ecker JR, Bushman F. HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. Cell 2002; 110: 521-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12202041

94. Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD et al. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral vif protein. Nature 2002; 418: 646-650. http://amedeo.com/lit.php?id=12167863

95. Song E, Zhu P, Lee SK, et al. Antibody mediated in vivo delivery of small interfering RNAs via cell-surface receptors. Nat Biotechnol 2005; 23: 709-17. Epub 2005 May 22. http://amedeo.com/lit.php?id=15908939

96. Stremlau M, Owens CM, Perron MJ et al. The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkey s. Nature 2004; 427: 848-853.

97. Tenner-Racz K, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. The unenlarged lymph nodes of HIV-1-infected, asymptomatic patients with high CD4 T cell counts are sites for virus replication and CD4 T cell proliferation. The impact of HAART. J Exp Med 1998, 187: 949-59. http://amedeo.com/lit.php?id=9500797

98. Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8+ T cells leads to reversible immune dysfunction. Nat Med 2006; 12: 1198-202. http://amedeo.com/lit.php?id=16917489

99. Trkola A, Kuster H, Rusert P, et al. Delay of HIV-1 rebound after cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies. Nat Med 2005; 11: 615-22. http://amedeo.com/lit.php?id=15880120

100. Turelli P, Mangeat B, Jost S, Vianin S, Trono D. Inhibition of hepatitis B virus replication by APOBEC3G. Science 2004; 303: 1829.

101. Veazey RS, Klasse PJ, Schader SM, et al. Protection of macaques from vaginal SHIV challenge by vaginally delivered inhibitors of virus-cell fusion. Nature 2005; 438: 99-102. http://amedeo.com/lit.php?id=16258536

102. Walker CM, Moody DJ, Stites DP, Levy JA. CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing viral replication. Science 1986, 234: 1563-6. http://amedeo.com/lit.php?id=2431484

103. Wei P, Garber ME, Fang SM, Fischer WH, Jones KA. A novel CDK9-associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 Tat and mediates its high-affinity, loop-specific binding to TAR RNA. Cell 1998, 92: 451-62. http://amedeo.com/lit.php?id=9491887

104. Wei X, Decker JM, Wang S, et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. Nature 2003; 422: 307-12. http://amedeo.com/lit.php?id=12646921

105. Winkler C, Modi W, Smith MW, et al. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. Science 1998, 279: 389-93. http://amedeo.com/lit.php?id=9430590

106. Wong MT, Warren RQ, Anderson SA, et al. Longitudinal analysis of the humoral immune response to HIV type 1 gp160 epitopes in rapidly progressing and nonprogressing HIV-1 infected subjects. J Infect Dis 1993, 168: 1523-7. http://amedeo.com/lit.php?id=7504036

107. Wong-Staal F. HIVes and their replication. In: Fundamental Virology, Ed.: Fields BN, Knipe DM et al. Raven Press, Ltd., New York 1991.

108. Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, Go AS, Haislip A, Chen ISY. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: Molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. Cell 1990, 61: 213-22. http://amedeo.com/lit.php?id=2331748

109. Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, Taniuchi I, Littman DR. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. Nature 1998, 393: 595-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9634238

4. Die akute HIV-1-Infektion

Marcus Altfeld und Bruce D. Walker

Einleitung

Die akute HIV-1-Infektion verläuft in 40–90 % der Fälle vorübergehend symptomatisch, was mit einer hohen Replikationsrate des HIV-1-Virus und einer expandierenden virus-spezifischen Immunantwort einhergeht. Mit weltweit täglich 14.000 Fällen ist die akute HIV-1-Infektion eine wichtige Differentialdiagnose bei Fieber unklarer Genese, makulopapulärem Hautausschlag und Lymphadenopathie.

Die akute Infektion wird jedoch in der Mehrzahl nicht diagnostiziert, da oft andere virale Erkrankungen („Grippe“) für die Symptome verantwortlich gemacht werden und in diesem frühen Stadium keine HIV-1-spezifischen Antikörper nachweisbar sind. Die Diagnose erfordert daher neben dem klinischen Verdacht, basierend auf Symptomatik und anamnestischem Expositionsrisiko, zusätzliche spezifische Tests (Nachweis von HIV-1-RNA oder p24-Antigen und negative HIV-1-Antikörper).

Eine frühe Diagnose der akuten HIV-1-Infektion ist wichtig, da die Infektion von Sexualpartnern vermieden werden kann und die Patienten von einer Therapie in diesem frühen Stadium der Infektion (siehe unten) profitieren können.

Immunologische und virologische Ereignisse

Während der akuten HIV-1-Infektion findet eine hohe Virusvermehrung statt. In Abwesenheit einer nachweisbaren adaptiven Immunantwort erreicht die Viruslast Werte von mehr als 100 Millionen Kopien HIV-1-RNA/ml. Es wird angenommen, dass während dieser Zeit wichtige pathogene Prozesse stattfinden. Dazu gehören die Aussaat der Viren in verschiedene Gewebe und die Zerstörung von $CD4^+$ T-Lymphozyten vor allem in Lymphgewebe und im Darm. Die sehr hohe HIV-1-Virämie ist normalerweise nur von kurzer Dauer, was darauf hindeutet, dass sie durch eine Immunantwort kontrolliert wird. In den folgenden Wochen fällt die Virämie um einige Logstufen ab, bis ein viraler Setpoints erreicht wird. Die Höhe dieses Setpoints ist ein starker Prädiktor für die langfristige Krankheitsprogression (Mellors 1995).

Mehrere Faktoren beeinflussen sowohl die virale Replikation während der akuten Infektion als auch den viralen Setpoint. Zu diesen gehören sowohl die Fitness des infizierenden Virus als auch genetische Faktoren und Immunantworten des Wirts. Die essentielle Rolle der HIV-1-spezifischen zellulären Immunantwort für die Kontrolle der viralen Replikation während der primären HIV-1-Infektion wurde in mehreren Studien belegt. Neutralisierende HIV-1-Antikörper sind dagegen nur selten nachweisbar. Eine massive, oligoklonale Expansion der $CD8^+$ T-Zellantwort wurde während der akuten HIV-1-Infektion beschrieben (Pantaleo 1994), und das Erscheinen von HIV-1-spezifischen $CD8^+$ T-Zellen ist zeitlich mit dem initialen Abfall der Virämie assoziiert (Koup 1994, Borrow 1994). Diese $CD8^+$ T-Zellen können HIV-1-infizierte Zellen direkt durch MHC-Klasse I-restringierte Zytolyse eliminieren oder indirekt die Generation neuer viraler Nachkommen durch die Produktion von Zytokinen, Chemokinen oder anderen löslichen Faktoren begren-

zen (Yang 1997). Ein weiterer Hinweis auf die antivirale Aktivität HIV-1-spezifischer zytotoxischer T-Lymphotyen (CTL) während der HIV-1-Primärinfektion ist die rasche Selektion viraler Spezies mit Mutationen der CTL-Epitope, die innerhalb weniger Wochen nach HIV-1- und SIV-Infektion in Menschen bzw. Rhesusaffen nachgewiesen wurden (Allen 2000, Price 1997).

Während der akuten HIV-1-Infektion fällt die CD4-Zellzahl deutlich ab. Gelegentlich werden Werte beobachtet, die bereits zu diesem frühen Zeitpunkt opportunistische Infektionen ermöglichen (Gupta 1993, Vento 1993). Obwohl die CD4-Zellzahl nach der Primärinfektion wieder ansteigt, erreicht sie ohne antiretrovirale Therapie nur selten wieder die Ausgangswerte. Neben dem Abfall der CD4-Zellzahl sind qualitative Einschränkungen der $CD4^+$ T-Zellfunktion charakteristisch, die bereits früh während der akuten Infektion zu beobachten (Rosenberg 1997, Lichterfeld 2004) sind, und zwar wahrscheinlich aufgrund der bevorzugten Infektion virusspezifischer $CD4^+$ T-Zellen (Douek 2002). Danach folgt die funktionelle Einschränkung der $CD4^+$ T-Zellantwort auf andere Recall-Antigene sowie die reduzierte Reaktionsfähigkeit auf Neuantigene (Lange 2003). Die Einschränkung der HIV-1-spezifischen $CD4^+$ T-Zellfunktion während der akuten HIV-1-Infektion kann schließlich zu einer funktionellen Einschränkung der HIV-1-spezifischen $CD8^+$ T-Zellen führen (Lichterfeld 2004).

Neben der Immunantwort des Wirts spielen auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle, sowohl für Suszeptibilität und Resistenz gegen die HIV-1-Infektion als auch für die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression. Der bedeutendste dieser Faktoren ist eine Deletion am Gen des wichtigsten Korezeptors für den Eintritt von HIV-1 in die $CD4^+$ T-Zelle, dem CCR5-Chemokin-Rezeptor (Samson 1996). Homozygote Personen für diese 32-Basenpaar-Deletion (CCR5Δ32) exprimieren den Rezeptor nicht an der Zelloberfläche und können nur mit HIV-Stämmen infiziert werden, die andere Korezeptoren wie CXCR4 benutzen können (Samson 1996, Biti 1997). Heterozygote Personen für die Deletion haben signifikant niedrigere virale Setpoints sowie eine langsamere Progression zu AIDS. Neben diesen Mutationen an Genen für Chemokin-Rezeptoren wurden mehrere HLA-Klasse I-Allele sowohl mit niedrigeren viralen Setpoints als auch mit langsamerer Krankheitsprogression assoziiert, wie z. B. HLA-B27 und –B57 (O'Brien 1997, Kaslow 1996). Neuere Studien zeigten, dass Personen, die HLA-B57 exprimieren, signifikant seltener eine symptomatische akute HIV-1-Infektion haben, eine stärkere virus-spezifische T-Zell-Antwort haben und die virale Replikation nach der akuten Infektion besser kontrollieren (Altfeld 2003+2006). Diese Daten zeigen, dass genetische Wirtsfaktoren die klinische Manifestation der akuten HIV-1-Infektion beeinflussen können und wichtige Determinanten für den späteren viralen Setpoint und die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression sein können.

Klinik

Nach einer Inkubationszeit von einigen Tagen bis wenigen Wochen nach der HIV-Exposition manifestiert sich meist eine akute, grippeähnliche Erkrankung. Die akute HIV-1-Infektion ist ein sehr heterogenes Syndrom. Patienten mit schwerer und lang persistierender Symptomatik zeigen eine schnellere Progression zu AIDS (Vanhems 1998, Pedersen 1989, Keet 1993). Die klinischen Symptome der akuten HIV-1-Infektion wurden zuerst als Mononukleose-ähnliche Erkrankung beschrie-

ben (Cooper 1985). Die häufigsten Symptome (siehe Tabelle 1) sind Fieber, makulopapulärer Hautausschlag, orale Ulzerationen, Lymphadenopathie, Arthralgien, Pharyngitis, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, aseptische Meningitis und Myalgien (Kahn 1998). In einer Studie von Hecht et al. (2002) zeigten Fieber (80 %) und Abgeschlagenheit (68 %) die höchste Sensitivität für die klinische Diagnose, während Gewichtsverlust (86 %) und orale Ulzerationen (85 %) die höchste Spezifität aufwiesen. In dieser Studie hatten die Symptome Fieber und Hautausschlag (besonders in Kombination), gefolgt von oralen Ulzerationen und Pharyngitis, den höchsten prädiktiven Wert für die Diagnose der akuten HIV-1-Infektion. In einer anderen Studie (Daar 2001) waren Fieber, Hautausschlag, Myalgien, Arthralgien und Nachtschweiß die besten Prädiktoren.

Tabelle 1: Leitsymptome der akuten HIV-1-Infektion (aus: Hecht 2002)

Symptom	Häufigkeit	Odds Ratio (95% CI)
Fieber	80 %	5,2 (2,3-11,7)
Hautausschlag	51 %	4,8 (2,4-9,8)
Orale Ulzera	37 %	3,1 (1,5-6,6)
Arthralgie	54 %	2,6 (1,3-5,1)
Pharyngitis	44 %	2,6 (1,3-5,1)
Appetitverlust	54 %	2,5 (1,2-4,8)
Gewichtsverlust > 2,5 kg	32 %	2,8 (1,3-6,0)
Allgemeine Abgeschlagenheit	68 %	2,2 (1,1-4,5)
Myalgie	49 %	2,1 (1,1-4,2)
Fieber und Hautausschlag	46 %	8,3 (3,6-19,3)

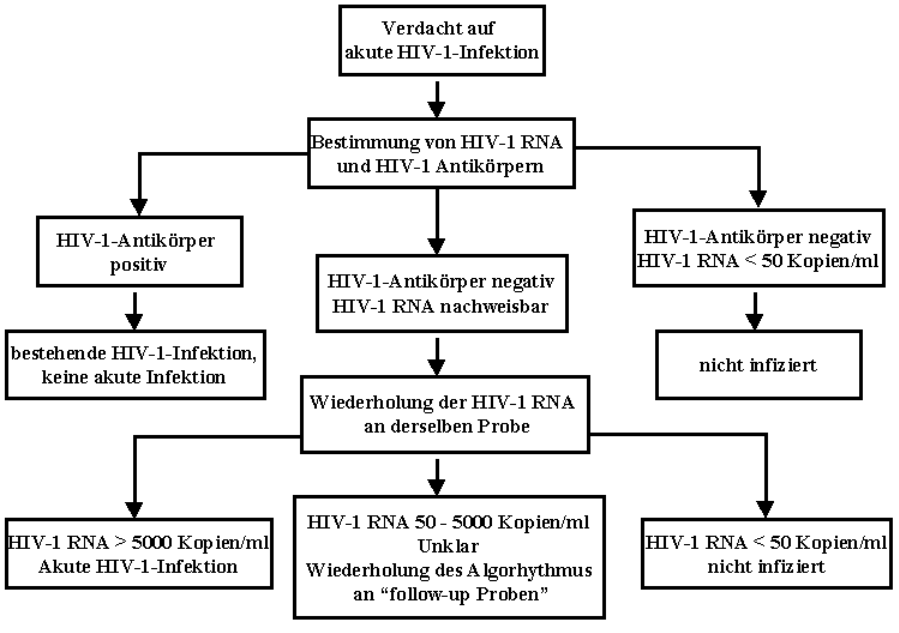
Die symptomatische Phase der akuten HIV-1-Infektion dauert 7–10 Tage, selten länger als 14 Tage. Die unspezifische Natur der Symptome unterstreicht die Bedeutung einer detaillierten Risikoanamnese.

Diagnostik

Die Diagnose der akuten HIV-1-Infektion basiert auf dem Nachweis der HIV-1-Replikation in Abwesenheit von HIV-1-Antikörpern, da diese im frühen Stadium der Infektion noch nicht vorhanden sind. Verschiedene Tests stehen für die Diagnose der akuten HIV-1-Infektion zur Verfügung. Die sensitivsten Tests basieren auf dem Nachweis von HIV-1-RNA im Plasma.

In einer Studie (Hecht 2002) zeigten alle getesteten Nachweisverfahren für HIV-1-RNA (branched chain DNA, PCR und GenProbe) eine Sensitivität von 100 %, gaben aber gelegentlich (in 2-5 % der Fälle) falsch positive Ergebnisse. Falsch positive Ergebnisse von diesen Tests liegen meistens unter 2.000 Kopien HIV-1-RNA/ml und somit weit unterhalb der hohen Viruslast-Werte, die normalerweise während der akuten HIV-1-Infektion auftreten (in eigenen Studien im Durchschnitt 13 x 10^6 Kopien HIV-1-RNA/ml, mit einer Spannbreite von 0,25–95,5 x 10^6 Kopien HIV-1-RNA/ml). Die wiederholte Bestimmung der HIV-1-RNA an der gleichen Probe mit dem gleichen Test führte in allen falsch positiven Fällen zu einem negativen Testergebnis. Im Gegensatz dazu hat der Nachweis von p24-Antigen nur eine Sensitivität von 79 % bei einer Spezifität von 99,5 – 99,96 %. Die Diagnose der akuten

HIV-1-Infektion muss dann innerhalb der folgenden Wochen mit einem positiven HIV-1-Antikörper-Test (Serokonversion) bestätigt werden.



Während der akuten HIV-1-Infektion findet sich häufig ein deutlicher Abfall der CD4-Zellzahl, die später wieder ansteigt, meist aber nicht mehr den Ausgangswert erreicht. Im Gegensatz dazu steigt die $CD8^+$ Zellzahl zunächst an, was in einer CD4/CD8-Ratio von unter 1 resultieren kann. Die Mononukleose ist die wichtigste Differentialdiagnose. Hepatitis, Influenza, Toxoplasmose, Lues und Medikamentennebenwirkungen kommen aber auch in Frage.

Zusammenfassend ist der wichtigste Schritt in der Diagnose der akuten HIV-1-Infektion, diese überhaupt als Differentialdiagnose zu berücksichtigen. Der klinische Verdacht auf eine akute HIV-1-Infektion erfordert dann lediglich die Durchführung eines HIV-1-Antikörper-Tests und möglicherweise die wiederholte Bestimmung der HIV-1-Viruslast, wie im Algorithmus in Abbildung 1 dargestellt (in Anlehnung an Hecht 2002).

Therapie

Die möglichen Ziele der antiretroviralen Behandlung während der akuten HIV-1-Infektion sind: die symptomatische Phase der Akutinfektion zu verkürzen, die Anzahl infizierter Zellen zu verringern, HIV-1-spezifische Immunantworten zu erhalten und möglicherweise langfristig den viralen Setpoint zu erniedrigen. Mehrere Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass die Behandlung der akuten HIV-1-Infektion eine langfristige Virussuppression erlaubt, zu einer Erhaltung und sogar Stärkung von HIV-1-spezifischen T-Helferzell-Antworten führt und eine sehr homogene Viruspopulation konserviert. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist allerdings unklar.

Pilotstudien an Patienten, die während der akuten HIV-1-Infektion behandelt wurden und anschließend strukturierte Therapiepausen unternahmen, zeigen, dass die meisten Patienten zumindest eine temporäre Kontrolle der Virusreplikation erreichten (Rosenberg 2000, Vogel 2006). Allerdings hatten die meisten Patienten in diesen und anderen Studien im weiteren Verlauf einen Wiederanstieg der Viruslast (Markowitz 1999, Kaufmann 2004). In einer kürzlich veröffentlichten prospektiven Studie von Patienten, die sich noch während der akuten Infektionsphase entweder für (n=12) oder gegen (n=8) eine 24-wöchige HAART entschieden hatten, war die Viruslast weitere 24 Wochen nach Therapieende zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich (Streeck 2006).

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse einer retrospektiven Studie, in der 337 unbehandelte Patienten mit 58 behandelten Patienten verglichen wurden, von denen 13 noch in der akuten Infektionsphase und die anderen 45 während der ersten 6 Monate nach der Infektion mit einer HAART begannen. In dieser Studie profitierte die Behandlungsgruppe von der Therapie nach 24 Wochen (höhere CD4-Zellzahlen und geringere Viruslast) und einige auch noch nach 72 Wochen (Hecht 2006).

Beide Studien haben Schwächen. In der kleinen, prospektiven und nichtrandomisierten Studie war die Teilnehmerzahl klein, und in der großen, retrospektiven Studie waren Behandlungsdauer und Regime sehr variabel (Kinloch-de Loes 2006).

Es ist daher eine randomisierte Studie notwendig, um den Nutzen einer Früh-HAART bei akut infizierten Patienten zu klären.

Angesichts der noch offenen Fragen sollten Patienten mit akuter HIV-1-Infektion in kontrollierten Studien behandelt werden (Yeni 2002). Falls dies nicht möglich ist, sollte die Option einer First-Line-Standardtherapie angeboten und diskutiert werden. Es ist wichtig, die Patienten aufzuklären über

- die mangelnde Datenlage zum Benefit einer frühen antiretroviralen Therapie
- die Risiken der antiretroviralen Therapie und Therapiepausen
- Medikamententoxizität und Resistenzentwicklung
- das akute retrovirale Syndrom während des Wiederanstiegs der Viruslast
- die Möglichkeit einer HIV-1-Übertragung und Superinfektion während Therapiepausen

Literatur

1. Allen TM, O'Connor DH, Jing P, et al. Tat- specific cytotoxic T lymphocytes select for SIV escape variants during resolution of primary viraemia. Nature 2000,407:386-390. http://amedeo.com/lit.php?id=11014195
2. Altfeld M, Kalife ET, Qi Y, et al. HLA Alleles Associated with Delayed Progression to AIDS Contribute Strongly to the Initial CD8(+) T Cell Response against HIV-1. PLoS Med 2006:e403. http://amedeo.com/lit.php?id=17076553
3. Altfeld M, Addo MM, Rosenberg ES, et al. Influence of HLA-B57 on clinical presentation and viral control during acute HIV-1 infection. AIDS 2003, 17:2581-91. http://amedeo.com/lit.php?id=14685052
4. Biti R, Ffrench R, Young J, Bennetts B, Stewart G, Liang T. HIV-1 infection in an individual homozygous for the CCR5 deletion allele. Nat Med 199, 3:252-253.
5. Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MB. Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. J Virol 1994, 68:6103-6110. http://amedeo.com/lit.php?id=8057491
6. Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. Lancet 1985,1:537-540. http://amedeo.com/lit.php?id=2857899
7. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Ann Intern Med 2001,134:25-29. http://amedeo.com/lit.php?id=11187417
8. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. Nature 2002, 417:95-98. http://amedeo.com/lit.php?id=11986671
9. Gupta KK. Acute immunosuppression with HIV seroconversion. N Engl J Med 1993, 328:288-289.
10. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS 2002,16:1119-1129. http://amedeo.com/lit.php?id=12004270
11. Hecht FM, Wang L, Collier A, et al. A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. J Infect Dis 2006,:725-33. http://amedeo.com/lit.php?id=16941337
12. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. New Engl J Med 1998, 339:33-39.
13. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. Nat Med 1996,2:405-411. http://amedeo.com/lit.php?id=8597949
14. Kaufmann DE, Lichterfeld M, Altfeld M, et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. PLoS Med 2004; 1: http://amedeo.com/lit.php?id=15526059
15. Keet IP, Krijnen P, Koot M, et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. AIDS 1993,7:51-57. http://amedeo.com/lit.php?id=8095146
16. Kinloch-de Loes S. Treatment of acute HIV-1 infection: Is it coming of age? JID 2006, 194:721-4.http:// amedeo.com/lit.php?id=16941336
17. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. Journal of Virology 1994, 68:4650-4655. http://amedeo.com/lit.php?id=8207839
18. Lange CG, Lederman MM, Medvik K, et al. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. AIDS 2003,17:2015-2023. http://amedeo.com/lit.php?id=14502004
19. Lichterfeld M, Kaufmann DE, Yu XG, et al. Loss of HIV-1-specific CD8+ T cell proliferation after acute HIV-1 infection and restoration by vaccine-induced HIV-1-specific CD4+ T cells. J Exp Med 2004, 200:701-12. http://amedeo.com/lit.php?id=15381726
20. Markowitz M, Vesanen M, Tenner-Racz K, et al. The effect of commencing combination antiretroviral therapy soon after human immunodeficiency virus type 1 infection on viral replication and antiviral immune responses. J Infect Dis 1999,179:527-537. http://amedeo.com/lit.php?id=9952358
21. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Jr., et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. Ann Intern Med 1995,122:573-579. http://amedeo.com/lit.php?id=7887550
22. O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. Trends Mol Med 2001, 7:379-81. http://amedeo.com/lit.php?id=11530315
23. Pantaleo G, Demarest JF, Soudeyns H, et al. Major expansion of CD8+ T cells with a predominant V beta usage during the primary immune response to HIV. Nature 1994, 370:463-467. http://amedeo.com/lit.php?id=8047166
24. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. Bmj 1989, 299:154-157. http://amedeo.com/lit.php?id=2569901
25. Price DA, Goulder PJ, Klenerman P, et al. Positive selection of HIV-1 cytotoxic T lymphocyte escape variants during primary infection. Proc Natl Acad Sci U S A 1997, 94:1890-1895. http://amedeo.com/lit.php?id=9050875
26. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. Nature 2000,407:523-526. http://amedeo.com/lit.php?id=11029005
27. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. Science 1997, 278:1447-1450. http://amedeo.com/lit.php?id=9367954
28. Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. Nature 1996,382:722-725. http://amedeo.com/lit.php?id=8751444
29. SMART Study Group; El-Sadr WM, Lundgren JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med. 2006, 355:2283-96. http://amedeo.com/lit.php?id=17135583
30. Streeck H, Jessen H, Alter G, et al. Immunological and virological impact of highly active antiretroviral therapy initiated during acute HIV-1 infection. J Infect Dis 2006, 194:734-9. http://amedeo.com/lit.php?id=16941338
31. Vanhems P, Lambert J, Cooper DA, et al. Severity and prognosis of acute human immunodeficiency virus type 1 illness: a dose- response relationship. Clin Infect Dis 1998, 26:323-329. http://amedeo.com/lit.php?id=9502449
32. Vento S, Di Perri G, Garofano T, et al. Pneumocystis carinii pneumonia during primary HIV-1 infection. Lancet 1993,342:24-25.
33. Vogel M, Lichterfeld M, Kaufmann DE, et al. Structured treatment interruptions following immediate initiation of HAART in eight patients with acute HIV-1 seroconversion. Eur J Med Res 2006, 11:273-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16899420
34. Yang OO, Kalams SA, Trocha A, et al. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication by CD8+ cells: evidence for HLA class I-restricted triggering of cytolytic and noncytolytic mechanisms. J Virology 1997,71:3120-3128. http://amedeo.com/lit.php?id=9060675
35. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2002, 288:222-235. http://amedeo.com/lit.php?id=12095387

Teil 2

HAART

5. Antiretrovirale Therapie

1. Historie

Christian Hoffmann

Wohl kaum ein Gebiet der Medizin hat eine ähnlich stürmische Entwicklung erlebt wie die antiretrovirale Therapie. Allerdings ist auch kaum ein Gebiet derart schnellen Moden und kurzlebigen Trends unterworfen. Wer die letzten 20 Jahre verfolgt hat, durchlebte ein Wechselbad der Gefühle:

Nach den Hoffnungen der Anfangszeit 1987-1990 und bescheidenen Erfolgen mit Monotherapien (Volberding 1990, Fischl 1990) stürzten spätestens die Ergebnisse der Concorde-Studie (Concorde 1994) Patienten und Behandler in eine mehrjährige Depression. AZT, im März 1987 mit großen Erwartungen eingeführt, brachte, so schien es, kaum etwas – zumindest als Monotherapie und bei frühem Einsatz. Auch die 1991-1994 hinzugekommen Nukleosidanaloga DDC, DDI und D4T führten nicht weiter. Mangels Optionen wurde Jahre über die Fragen debattiert, ob, wann und in welcher Dosis welches Nukleosidanalogon eingesetzt werden sollte. „Soll man sich nachts den Wecker für die fünfte AZT-Dosis stellen?“, war so eine Frage.

Viele Patienten, die sich bis Mitte der 80er infiziert hatten, begannen zu sterben. Hospize wurden errichtet, mehr und mehr AIDS-Hilfen und ambulante Pflegedienste etabliert. Man begann sich einzurichten mit AIDS und Tod. Sicher, es gab Fortschritte auf dem Gebiet der opportunistischen Infektionen – Cotrimoxazol, Ganciclovir und Fluconazol retteten vielen zumindest kurzfristig das Leben. Manch Behandler träumte von einer „Mega-Prophylaxe“, doch noch immer bestimmte Aussichtslosigkeit das Bild. Von der depressiven Stimmung auf der IX. Welt-AIDS-Konferenz in Berlin im Juni 1993 redet mancher Teilnehmer noch heute. Zwischen 1989 und 1994 änderten sich die Mortalitätsraten in Deutschland kaum.

Die Ergebnisse zweier Studien, der europäisch-australischen DELTA und der amerikanischen ACTG 175 (Delta 1996, Hammer 1996) ließen im September 1995 aufhorchen. Es wurde klar, dass zwei Nukleosidanaloga (NRTIs) effektiver waren als eins, die Unterschiede bei den klinischen Endpunkten AIDS und Tod waren signifikant. Beide Studien wiesen auch darauf hin, dass sehr wohl darauf ankam, gleich mit zwei NRTIs anzufangen, statt sie nacheinander zu verpulvern.

Sicher war dies noch nicht der Durchbruch, aber nun liefen seit Monaten die ersten Studien mit Proteasehemmern (PIs), einer völlig neuen Wirkstoffklasse. Die PIs waren im Wissen um die Molekülstruktur von HIV und Protease designt worden – ihr klinischer Wert war unklar. Vorläufige Daten, vermischt mit Gerüchten, machten die Runde. Patienten und Behandler warteten voller Ungeduld. Ein Wettlauf zwischen den Firmen Abbott, Roche und MSD begann im Herbst 1995. Die Zulassungsstudien zu den PIs Ritonavir, Saquinavir und Indinavir wurden unter großem Aufwand durchgedrückt. Die Studien-Monitore der Firmen „wohnten“ wochenlang in den Prüfzentren. Bis in die Nacht mussten Studienordner auf Vordermann gebracht, Tausende von Queries beantwortet werden. All diese Anstrengungen führten dazu, dass in beschleunigten Verfahren zwischen Dezember 1995 und März 1996

alle drei PIs – nacheinander Saquinavir, Ritonavir und Indinavir – für die HIV-Therapie zugelassen wurden.

Vielen Behandlern (dem Autoren eingeschlossen) war allerdings zu diesem Zeitpunkt nicht im Ansatz klar, was in diesen Monaten wirklich geschah. Denn noch immer war AIDS allgegenwärtig. Und noch immer starben die Patienten, zumal nur wenige an den PI-Studien teilnahmen – und nur wenige nach heutigen Maßstäben adäquat behandelt wurden. Es blieben Zweifel. Zu oft hatten zuvor vermeintliche Wundertherapien Hoffnungen geweckt. Im Januar 1996, bei den 5. Münchner AIDS-Tagen, wurden noch andere Schwerpunkte gesetzt: Palliativmedizin, die Behandlung von CMV und Wasting, Schmerzmanagement, ja sogar Euthanasie war ein Thema. Hier und da ein paar Beiträge zu „neuen Ansätzen", mehr war da nicht, verhaltener Optimismus das Maximum der Gefühle.

Im Februar 1996, auf der 3. Retroviruskonferenz (CROI) in Washington, als Bill Cameron in der Late-Breaker-Session die ersten Daten der ABT-247-Studie herunter nuschelte, stockte vielen der Atem. Im Auditorium war es mucksmäuschenstill. Elektrisiert erfuhren die Zuhörer, dass die bloße Hinzugabe von Ritonavir die Häufigkeit von Tod und AIDS von 38 auf 22 % senkte (Cameron 1998). Was waren das für sensationelle Zahlen im Vergleich zu allem, was vorher publiziert worden war!

Doch oft noch kamen die nun Anfang 1996 in großem Maßstab eingesetzten Kombinationen zu spät. Zwar bekam manch schwerkranker Patient in diesen Monaten zwar gerade so die Kurve und erholte sich, doch auch jetzt starben noch sehr viele Menschen. So hatten sich die AIDS-Raten in einem großen Zentrum wie Frankfurt zwischen 1992 und 1996 schon halbiert (Brodt 1997), doch in einer kleinen Ambulanz wie in Kiel starb in diesem Jahr noch etwa jeder fünfte Patient!

Das Potential der PIs wurde nun gleichwohl langsam klar, und die Welt-AIDS-Konferenz in Vancouver im Juni 1996 war eine große Party. Die Medien berichteten ausführlich über die neuen „AIDS-Cocktails" und der seltsam unwissenschaftliche und auch etwas dämliche Ausdruck von der „highly active antiretroviral therapy" (HAART) begann sich irreversibel zu verbreiten. Als Behandler ließ man sich nur zu gerne von dem Enthusiasmus anstecken.

David Ho, „Mann des Jahres" im Time Magazine 1996, hatte derweil mit seinen bahnbrechenden Studien die bis dahin unverstandene HIV-Kinetik aufgeklärt (Ho 1995, Perelson 1996). Bereits ein Jahr zuvor hatte Ho den Slogan „hit hard and early" geprägt, und fast alle nahmen ihn nun beim Wort. Im Wissen um den hohen Virus-Turnover und die tägliche, aberwitzige Zerstörung der CD4-Zellen gab es keine „Latenzphase" mehr – und kein Leben ohne antiretrovirale Therapie. In vielen Zentren wurde jetzt nahezu jeder Patient behandelt. Innerhalb von drei Jahren, von 1994-1997, sank der Anteil unbehandelter Patienten in Europa von 37 auf 9 %, während der Anteil der HAART-Patienten von 2 auf 64 % zunahm (Kirk 1998).

Es sah jetzt gut aus. Mit dem nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Nevirapin war im Juni 1996 eine dritte Wirkstoffklasse eingeführt worden. Auch Nelfinavir, ein neuer PI, war hinzugekommen. Man hatte jetzt Auswahl. Die meisten Patienten schienen die Pillen gut zu vertragen. 30 am Tag? Kein Problem. Wenn es doch half. Und wie es half! Die AIDS-Zahlen brachen ein. Innerhalb von nur vier Jahren, zwischen 1994 und 1998, sank die AIDS-Inzidenz in Europa von 30,7 auf 2,5/100 Patientenjahre. Allgegenwärtige opportunistische Infektionen (OI), insbesondere CMV und MAC, wurden geradezu selten (Mocroft 2000). HIV-

Augenärzte mussten sich neue Aufgabenfelder suchen. Noch wenige Monate zuvor geplante OI-Studien kamen mangels Patienten ins Stocken. Hospize, gerade erst mit Spendengeldern hochgezogen, mussten schließen. Die ersten Patienten zogen aus Hospizen wieder aus, begannen wieder zu arbeiten, Pflegezentren wurden geschlossen, AIDS-Stationen mit anderen Patienten „fremdbelegt".

Sicher, so mancher Patient begann 1997 über einen dicken Bauch zu klagen, aber war das nicht nach Jahren des Wastings und der Zusatzernährung ein gutes Zeichen? Durch die niedrige Virämie würde eben deutlich weniger Energie verbraucht. Und außerdem enthielten die PIs auch Laktose und Gelatine. Die Patienten würden nun, weniger depressiv, ja auch endlich wieder mehr essen. So dachte man. Störend war höchstens, dass die Gesichter seltsam schmal blieben, und sich immer mehr Patienten über die hohen Pillenzahlen beschwerten.

Im Juni 1997 veröffentlichte die FDA eine Warnung zu Diabetes mellitus unter PIs. Spätestens auf der CROI in Chicago im Februar 1998 wurde den Behandlern bewusst, dass die PIs vielleicht doch nicht ganz so selektiv waren, wie man hatte glauben wollen – da reihte sich Poster an Poster, mit Bildern von Büffelnacken, Storchenbeinen und schmalen Gesichtern. Ein neuer Begriff war geboren, der fortan die antiretrovirale Therapie mit bestimmen sollte: Lipodystrophie. Wieder traf offenbar die alte Mediziner-Weisheit zu: Kein Medikament, das wirkt, ist ohne Nebenwirkungen. Unklar blieben indes die Ursachen. Anfang 1999 hörte man dann aus den Niederlanden zum ersten Mal eine einleuchtende Hypothese: die „Mitochondriale Toxizität" war geboren (Brinkman 1999). Sie ist in der HIV-Medizin ein allgegenwärtiger Terminus geworden, mit dem sich in diesem Buch ein ganzes Kapitel beschäftigt. Ein Lipodystrophie-Kapitel ist schon länger notwendig.

Die anfangs noch verbreitete Hoffnung auf Heilung musste ebenfalls aufgegeben werden. Mathematische Modelle waren noch in 1997 von rund drei Jahren maximaler Virussuppression ausgegangen. Nach dieser Zeit, so hatte es geheißen, wären alle infizierten Zellen abgestorben. Eradikation, ein Zauberwort. Inzwischen wurden die drei Jahre auf jedem Kongress nach oben korrigiert. Vermutlich ist die Natur nicht so leicht auszurechnen, und neue Studien kamen zu der ernüchternden Erkenntnis, dass HIV auch nach langfristiger Suppression in latent infizierten Zellen vorhanden bleibt. Niemand weiß, wie lange diese Zellen wirklich leben und ob nicht einige wenige ausreichen, um eine HIV-Infektion wieder aufflackern zu lassen, sobald die Therapie abgesetzt worden ist. Die letzte Hochrechnung, wann mit einer Eradikation der latent infizierten Zellen zu rechnen ist, lag bei 73,3 Jahren (Siliciano 2003). Solche Zahlenspiele sagen vor allem eines: HIV wird so schnell nicht heilbar sein. Die latenten Reservoire werden sich nicht so ohne weiteres auswaschen lassen. Andererseits muss erlaubt sein, über Heilung zu reden, auch wenn sie noch utopisch scheint – wer nicht über Heilung redet, wird sie nie erreichen.

Realität geworden ist allerdings schon heute, was vor zehn Jahren utopisch schien: dass die HIV-Infektion lebenslang kontrolliert werden kann. Dies bedeutet allerdings enorme Herausforderungen an Patienten und Behandler. Und an die Industrie. Bessere Pillen müssen entwickelt werden. Nicht viele Patienten werden in der Lage sein, täglich über dreißig Jahre Pillen zu festen Zeitpunkten zu schlucken. Aber das wird auch nicht notwendig sein. Once-Daily ist schon da, ebenso mit Atripla® eine komplette HAART in einer einzigen Pille. CCR5-Antagonisten und Integrasehemmer stehen vor der Tür. Möglicherweise werden sie die heutige antiretrovirale The-

rapie partiell ersetzen. Verändern in jedem Fall. Im Juni 2006 dann ein Novum in der HIV-Medizin: erstmals wurde ein Medikament wieder vom Markt genommen. HIVID® brauchte wirklich niemand mehr. Zu toxisch, zu unbequem, zu schwach. Andere, altgediente Substanzen werden folgen. Die antiretrovirale Therapie in zehn Jahren wird eine andere sein.

Gleichwohl hat das Wissen um die Risiken der Therapien in den letzten Jahren die Mentalität vieler Behandler verändert. Schon 2000 wurde manch forsche Empfehlung von früher wieder zurückgeschraubt. Statt „hit hard and early“ heißt es heute „hit hard, but only when necessary” (Harrington 2000). Bei der Frage „wann anfangen?“ ist Fingerspitzengefühl gefragt. Dennoch darf bei aller Sorge um Nebenwirkungen nie vergessen werden, zu was HAART imstande ist. HAART wirkt oft Wunder! Kryptosporidien, Kaposi-Sarkome verschwinden wie von Geisterhand, selbst eine so furchtbare Krankheit wie die PML kann ausheilen.

Als HIV-Behandler tut man gut daran, offen für Neues zu bleiben. Wer nicht ständig sein Wissen erweitert, wird seine Patienten schon nach kurzer Zeit falsch behandeln. Wer sich auf die hüftsteifen Termini einer evidenzbasierten Medizin beruft, ist schnell von gestern. Die HIV-Medizin ist im Fluss. Therapieleitlinien bleiben Leittlinien, mit Erscheinung sind sie oft überholt. In Stein gemeißelte Gesetze gibt es nicht. Wer allerdings therapeutische Freiheit mit Beliebigkeit verwechselt, liegt ebenfalls daneben. Individualisierte Therapie heißt nicht beliebige Therapie. Und, man kann es nicht genug betonen: Eine schlechte Compliance ist auch ein Problem des Behandlers. Jeder Patient hat das Recht, zu erfahren, warum er welche Therapie nimmt oder nicht.

HIV bleibt ein gefährlicher, trickreicher Gegner. Patienten und Behandler müssen zusammen halten. Im Folgenden steht geschrieben, wie man ihm zu Leibe rücken kann.

Literatur

1. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. Lancet 1999, 354:1112-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10509516
2. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. AIDS 1997, 11:1731-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9386808
3. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:543-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9492772
4. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Lancet 1994, 343:871-81. http://amedeo.com/lit.php?id=7908356
5. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Lancet 1996, 348: 283-91. http://amedeo.com/lit.php?id=8709686
6. Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1990; 323:1009-14. http://amedeo.com/lit.php?id=1977079
7. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. Ann Intern Med 2000, 133:35-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10877738
8. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. N Engl J Med 1996, 335:1081-90. http://amedeo.com/lit.php?id=8813038
9. Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. Lancet 2000, 355:2147-52. http://amedeo.com/lit.php?id=10902643
10. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. N Engl J Med 1995, 333:450-1.
11. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995, 373:123-6. http://amedeo.com/lit.php?id=7816094
12. Kirk O, Mocroft A, Katzenstein TL, et al. Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. AIDS 1998, 12: 2031-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9814872
13. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. Lancet 2000, 356:291-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11071184
14. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 1996, 271:1582-6. http://amedeo.com/lit.php?id=8599114
15. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. Nature Med 2003;9:727-728. http://amedeo.com/lit.php?id=12754504
16. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1990, 322:941-9. http://amedeo.com/lit.php?id=1969115

2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht

Christian Hoffmann

Tabelle 2.1: Antiretrovirale Medikamente

Handelsname	Abk.	Substanzname	Hersteller	Jährliche Kosten
Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)				
Combivir®	CBV	AZT+3TC	GSK	7.530
Emtriva®	FTC	Emtricitabin	Gilead	3.563
Epivir®	3TC	Lamivudin	GSK	3.563
Kivexa®	KVX	3TC+ABC	GSK	8.574
Retrovir®	AZT	Zidovudin	GSK	3.967
Trizivir®	TZV	AZT+3TC+ABC	GSK	13.540
Truvada®	TVD	FTC+TDF	Gilead	9.121
Videx®	DDI	Didanosin	BMS	3.994
Viread®	TDF	Tenofovir	Gilead	5.673
Zerit®	D4T	Stavudin	BMS	3.578
Ziagen®	ABC	Abacavir	GSK	5.011
Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)				
Rescriptor®	DLV	Delavirdin	Pfizer	nur als Import
Sustiva®	EFV	Efavirenz	BMS	4.984
Viramune®	NVP	Nevirapin	Boehringer-Ingelheim	4.885
Protease-Inhibitoren (PIs)				
Aptivus®	TPV	Tipranavir*	Boehringer-Ingelheim	14.133
Agenerase®	APV	Amprenavir*	GSK	5.009
Crixivan®	IDV	Indinavir*	MSD	4.258
Invirase 500®	SQV	Saquinavir*	Roche	8.150
Kaletra®	LPV	Lopinavir/ Ritonavir	Abbott	8.438
Norvir®	RTV	Ritonavir**	Abbott	1.312
Prezista®	DRV	Darunavir	Tibotec	10.550
Reyataz®	ATV	Atazanavir*	BMS	9.094
Telzir®	FPV	Fosamprenavir*	GSK	8.172
Viracept®	NFV	Nelfinavir	Roche/Pfizer	6.155
Fusionsinhibitoren				
Fuzeon®	T-20	Enfuvirtide	Roche	24.100

Jährliche Therapiekosten in Deutschland (in Euro, nach Roter Liste 2006)

*Angaben inklusive der empfohlenen Ritonavir-Boosterung (100-400 mg Norvir®)

**Booster-Dosis

Derzeit sind 25 Einzel- oder Kombinationspräparate aus vier Wirkstoffklassen zugelassen: Nukleosid- und Nukleotid-analoga (NRTIs), Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), Proteaseinhibitoren (PIs) und Fusionsinhibitoren. In den nächsten Jahren werden weitere Substanzen und neue Wirkstoffklassen hinzukommen.

Das folgende Kapitel gibt eine Übersicht über die Einzelsubstanzen und ihre spezifischen Vorzüge und Probleme. Zu gängigen Kombinationen siehe das Kapitel *Mit welcher HAART anfangen?*, Seite 185.

Nukleosidanaloga (NRTIs)

Wirkungsweise

Die Nukleosidanaloga („Nukes“) werden auch als Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) bezeichnet. Ihr Ansatzpunkt ist das HIV-Enzym Reverse Transkriptase. Als alternative Substrate oder „falsche Bausteine“ konkurrieren sie mit physiologischen Nukleosiden, von denen sie sich durch geringe Modifikationen am Zuckermolekül (Ribose) unterscheiden. Der Einbau der Nukleosidanaloga induziert den Abbruch der DNS-Kette, da keine beständigen Phophodiesterbrücken zur Doppelstrangstabilisierung aufgebaut werden können.

Nukleosidanaloga sind „Pro-Drugs“, d. h. sie werden von der Zelle unverändert aufgenommen und erst wirksam durch eine intrazelluläre Phosphorylierung, bei der ihnen schrittweise drei Phosphatreste angehängt werden. Wirksam sind sie erst als Triphosphatderivate.

AZT und D4T sind Thymidin-Analoga, FTC und 3TC sind Cytidin-Analoga. Kombinationen von AZT + D4T oder FTC + 3TC machen daher keinen Sinn, da sie um die gleichen Basen konkurrieren (Havlir 2002). DDI ist ein Inosin-Analogon, das in Dideoxyadenosin umgewandelt wird, Abacavir ein Guanosin-Analogon. Es bestehen relativ starke Kreuzresistenzen unter den Nukleosidanaloga (siehe auch *Resistenzen*, Seite 309).

Nukleosidanaloga waren die ersten Medikamente in der HIV-Therapie. Mit ihnen bestehen die meisten Erfahrungen – AZT wurde bereits 1987 zugelassen. Sie sind einfach einzunehmen, bei den meisten reicht die einmal tägliche Einnahme. Die Verträglichkeit ist anfangs recht gut. Häufige Beschwerden in den ersten Wochen sind allerdings Müdigkeit, Kopfschmerzen und gastrointestinale Probleme, die von leichtem Völlegefühl bis hin zu Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen sehr variieren. Die gastrointestinalen Beschwerden sind symptomatisch gut behandelbar (siehe *Nebenwirkungen*, Seite 265).

Nukleosidanaloga können allerdings ein breites Spektrum von Langzeitnebenwirkungen verursachen, das von Myelotoxizität, Laktatazidosen, Polyneuropathie bis hin zu Pankreatitiden reicht. Nachdem man zunächst gedacht hatte, dass die Lipodystrophie ausschließlich auf PIs zurückzuführen wäre, wurde in den letzten Jahren klar, dass viele metabolische Störungen und insbesondere die Lipoatrophie auch durch Nukleosidanaloga entstehen (Galli 2002). Sie sind wahrscheinlich über eine mitochondriale Toxizität zu erklären, die 1999 erstmals beschrieben wurde (Brinkman 1999). Auch Mitochondrien benötigen Nukleoside. Der Stoffwechsel dieser wichtigen Zellorganellen wird durch den Einbau falscher Nukleoside ebenfalls gestört, die Mitochondrien degenerieren. Zwischen den einzelnen Substanzen gibt es deutliche Unterschiede in der mitochondrialen Toxizität: Näheres dazu im Kapitel *Mitochondriale Toxizität*, Seite 299.

Nukleosidanaloga werden überwiegend renal eliminiert und interagieren nicht mit Medikamenten, die durch hepatische Enzymsysteme metabolisiert werden. Das Interaktionspotential ist daher gering. Allerdings kann zum Beispiel Ribavirin die intrazelluläre Phosphorylierung von AZT oder D4T senken (Piscitelli 2001). Bei niereninsuffizienten Patienten müssen im Gegensatz zu den PIs und NNRTIs die Dosen angepasst werden.

Einzelsubstanzen

Abacavir (Ziagen®) ist ein Guanosin-Analogon, das als Monotherapie die Viruslast um ca. 1,4 Logstufen nach 4 Wochen senkt (Harrigan 2000). Abacavir wird intrazellulär zu Carbovir-Triphosphat phosphoryliert, das eine lange Halbwertszeit hat (Harris 2002). Im Oktober 2004 wurde Abacavir nach größeren Studien (Moyle 2005, Sosa 2005) für die tägliche Einmalgabe zugelassen. Es ist auch Bestandteil von Trizivir® und Kivexa®.

In Kombination mit AZT+3TC (Trizivir®, siehe auch Triple-Nuke) war Abacavir weniger effektiv als Efavirenz (Gulick 2004). In der doppelblind randomisierten CNA3005-Studie war dies auch gegenüber Indinavir der Fall, vor allem bei hoher Viruslast (Staszewski 2001). Dagegen entsprach die Wirksamkeit etwa der von Nelfinavir (Matheron 2003). Jeweils mit 3TC kombiniert, ist die Wirkung außerdem mit AZT (DeJesus 2004) und D4T (Podzamczer 2006) vergleichbar.

Mit Abacavir kann eine virologisch versagende Therapie erfolgreich intensiviert werden, wenn schnell gehandelt wird und die Viruslast nicht zu hoch ist (Katlama 2000, Rozenbaum 2001). Abacavir wird auch verwendet, um eine HAART zu vereinfachen. Zahlreiche randomisierte Studien demonstrierten, dass Patienten unter einer erfolgreichen PI- oder NNRTI-Therapie relativ sicher auf Abacavir plus zwei NRTIs umsteigen können (Clumeck 2001, Katlama 2003, Martinez 2003, Bonjoch 2005). Allerdings ist dies nicht ganz ohne Risiko – vor allem bei Vorbehandlung ist virologisches Versagen möglich (Opravil 2002, Martinez 2003). Vorsicht ist zudem bei der Kombination mit TDF+3TC geboten, unter der sich rasch Resistenzen entwickeln (siehe Abschnitt „Triple Nuke“).

Hinsichtlich der mitochondrialen Toxizität ist Abacavir günstiger als einige andere Substanzen. Im Vergleich zu D4T ist das Lipoatrophie-Risiko gering (Podczamcer 2006). Eine Lipoatrophie bessert sich nach Wechsel von D4T auf Abacavir (Carr 2002, John 2003, Moyle 2003, McComsey 2004). Dies geht mit einer Zunahme der mitochondrialen DNA einher (Hoy 2004, Martin 2004, McComsey 2005).

Belastet ist Abacavir durch die Hypersensitivitätsreaktion (HSR), einer mit Fieber und Krankheitsgefühl einhergehenden allergischen Reaktion (siehe *Nebenwirkungen*, Seite 265). Sie tritt bei 4-6 % der Patienten auf (fast immer in den ersten 6 Wochen). Bei akut infizierten Patienten scheint das Risiko höher zu sein (bis zu 18 %), hier sollte Abacavir vermieden werden (Stekler 2006). Bei Reexposition kann die HSR sogar tödlich sein. Eine schwere HSR kann nach nur einer einzigen Abacavir-Tablette (De la Rosa 2004) oder nach einer Therapiepause und vorheriger Verträglichkeit auftreten (El-Sahly 2004). Eventuell ist die HSR bei einmal täglicher Gabe häufiger (Goedken 2005). Die Kombination aus eindringlich warnendem Beipackzettel und unspezifischen Symptomen machen die HSR zu einer steten Herausforderung für Arzt. Es besteht eine genetische Prädisposition: Patienten mit dem HLA-Typ B5701 sind gefährdeter als andere – bei ihnen tritt die HSR in bis zu 80 % auf (Mallal 2002, Hetherington 2002). Allerdings ist eine HSR auch ohne diesen HLA-Typ möglich. Daten der PREDICT-Studie, die bei rund 2.000 Patienten prospektiv den prädiktiven Wert der HLA-Typisierung untersuchte, werden mit Spannung erwartet. Möglicherweise wird man in Zukunft der Abacavir-Gabe eine HLA-Typisierung voranschicken, in einigen Ländern ist sie schon gängige Praxis. Wer sie hierzulande bezahlen soll, ist unklar.

AZT (Zidovudin, Retrovir®) war das erste antiretrovirale Medikament, das 1987 auf den Markt kam. Eine erste Studie zur AZT-Monotherapie zeigte einen Überlebensvorteil, zumindest bei deutlich immunsupprimierten Patienten (Fischl 1987). Zwei weitere frühe, sehr große Studien, ACTG 016 und 019, ergaben dagegen bei asymptomatischen Patienten keinen signifikanten Überlebensvorteil. In beiden war jedoch das Progressionsrisiko signifikant reduziert (Fischl 1990, Volberding 1990). Schon damals zeichnete sich ab, dass der Erfolg einer AZT-Monotherapie von kurzer Dauer ist. Die Concorde-Studie brachte AZT zeitweise sogar in Verruf; sie zeigte, dass es auf lange Sicht keinen Vorteil durch AZT gab. Auch führten zu hohe Dosen in den ersten Jahren zu einer beachtlichen Myelotoxizität (Fischl 1990), die jedoch auch bei der heute üblichen Dosis nicht unterschätzt werden darf (Blutbildkontrollen!). Bei dauerhafter Einnahme ist das MCV fast immer erhöht, es eignet sich sogar bedingt als Compliance-Kontrolle.

Ein weiteres Problem können die vor allem anfänglich auftretenden gastrointestinalen Beschwerden sein. Die AZT-typische Myopathie oder auch eine Kardiomyopathie ist dagegen relativ selten. Ein „logistischer" Nachteil von AZT ist, dass es zweimal täglich eingenommen werden muss, was die Substanz für Once-Daily-Kombinationen disqualifiziert. Zudem geriet AZT zuletzt unter Druck, als es in der 934-Studie vor allem aufgrund schlechterer Tolerabilität gegenüber Tenofovir signifikant schlechter abschnitt. Insbesondere schwere Anämien waren im AZT-Arm gegenüber Tenofovir signifikant erhöht, sie führten in immerhin 5,5 % der Fälle zum Abbruch (Gallant 2006).

AZT ist dennoch bis heute Bestandteil vieler Regime und Transmissionsprophylaxen geblieben. Insbesondere die fehlende Neurotoxizität und die gute Liquorgängigkeit sind Vorteile der Substanz. Zudem gibt es mit keiner anderen Substanz so viele Erfahrungen. AZT ist sowohl in Combivir® als auch in Trizivir® in einer etwas höheren Dosis (300 statt 250 mg) enthalten, was gelegentlich zu einer höheren Myelotoxizität führt. Bemerkenswert ist, dass 2005 der US-Patentschutz für AZT abgelaufen ist. AZT könnte schon bald deutlich billiger werden.

DDC (Zalcitabin, HIVID®) war 1992 der dritte NRTI. Die schwache Wirkung sowie Probleme mit Pharmakokinetik und Nebenwirkungen führten dazu, dass DDC im Juni 2006 vom Markt genommen wurde – ein Novum in der HIV-Medizin.

DDI (Didanosin, Videx®) war 1991 das zweite zugelassene Nukleosidanalogon. Die Einführung magensaftresistenter Hartkapseln, die 2000 die Kautabletten ablösten, verbesserte die Verträglichkeit und Akzeptanz durch die Patienten.

Frühe Studien ergaben einen Überlebensvorteil bei therapienaiven Patienten durch AZT+DDI im Vergleich zu AZT-Mono. Bei AZT-vorbehandelten Patienten war der Effekt von DDI allerdings geringer. So ergab die Hinzufügung von DDI in der Delta 2-Studie einen signifikanten Überlebensvorteil, nicht jedoch in CPCRA007 (Saravolatz 1996). In ACTG 175 war eine Monotherapie mit DDI effektiver als AZT, und zwar auch hinsichtlich der Krankheitsprogression (Hammer 1996). Diese Überlegenheit wurde allerdings in anderen Studien nicht bestätigt (Dolin 1995, Floridia 1997). Bei AZT-Versagen ist DDI wohl effektiver als D4T (Havlir 2000).

In neueren Studien wird DDI nur noch selten verwendet. Zu den wesentlichen Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden und Polyneuropathien. Spezifisch ist eine Pankreatitis, die in bis zu 10 % auftritt, in Einzelfällen sogar tödlich sein kann und wohl dosisabhängig ist (Jablonowski 1995). Die Ursache ist mögli-

cherweise auf Störungen des Purin-Metabolismus zurückzuführen (Moyle 2004). Insbesondere in Kombination mit Ribavirin, Hydroxyurea oder Tenofovir ist Vorsicht geboten (Havlir 2001, Martinez 2004). Die gleichzeitige Gabe dieser Substanzen sollte vermieden werden. Auch die Kombination mit D4T ist zumindest in der Primärtherapie nicht mehr zu empfehlen (siehe u. a. Kapitel *Ungünstige Primärtherapien*). Patienten mit einer Pankreatitis-Anamnese sollten kein DDI erhalten. Bei weniger als 60 kg Körpergewicht sollte die Dosis von 400 mg auf 300 mg reduziert werden. DDI muss nüchtern eingenommen werden. Aufgrund seiner Toxizität hat DDI deutlich an Attraktivität verloren, es spielt nur noch in bestimmten Resistenz-Situationen eine Rolle (Molina 2005).

D4T (Stavudin, Zerit®) war nach AZT das zweite Thymidin-Analogon. Anfangs subjektiv meist verträglicher als AZT (weniger gastrointestinale Störungen, kaum Myelotoxizität) und sicher genauso effektiv (Spruance 1997, Squires 2000), war D4T lange eines der meistverwendeten HIV-Medikamente. Durch mehrere Studien ist es inzwischen allerdings sehr unter Druck geraten. In der Gilead 903-Studie, in der D4T an therapienaiven Patienten doppelblind gegen Tenofovir getestet wurde, zeigte sich zwar eine vergleichbare Effektivität, allerdings eine deutlich höhere mitochondriale Toxizität (Gallant 2004). Die FTC-301-Studie, in der D4T doppelblind gegen FTC getestet wurde, wurde sogar vorzeitig abgebrochen – D4T war nicht nur toxischer, sondern auch schwächer (Saag 2004).

Es besteht kein Zweifel mehr, dass die Langzeittoxizität unter D4T größer ist als unter anderen NRTIs. Die Datenlage ist erdrückend – und zwar nicht nur durch Labordaten (Martin 2004, McComsey 2005), sondern auch durch klinische Beobachtungen. D4T ist ein Risikofaktor für Laktatazidosen, Hyperlaktatämien und Guillain-Barré-ähnliche Syndrome (Mokrzycki 2000, John 2001, Shah 2003). In Kohortenstudien war das Risiko einer Lipoatrophie unter D4T nach einem Jahr verdoppelt (Mauss 2002), nach zwei Jahren verdreifacht (Bernasconi 2002). Andere Studien weisen in die gleiche Richtung (Mallal 2000, Chene 2002, Mallon 2003, Podcamzer 2006). Zudem wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, in denen sich der Ersatz von D4T durch andere NRTIs, vor allem durch Abacavir oder Tenofovir, positiv auf die Lipoatrophie und andere metabolische Störungen auswirkte (Carr 2002, John 2003, Moyle 2003, Martin 2004, McComsey 2004, Libre 2006).

Nach der jetzigen Datenlage kann es nur eine Konsequenz geben: D4T sollte, wenn nach Resistenzlage möglich, vermieden bzw. ersetzt werden, und zwar am besten durch Abacavir oder Tenofovir (Moyle 2006). Eine Sicherheit für eine Rückbildung der Lipoatrophie gibt es jedoch nicht, und man muss Geduld haben.

D4T spielt in den meisten Industrieländern so gut wie keine Rolle mehr, es gibt kaum noch Gründe, es zu verschreiben. In den sogenannten Entwicklungsländern ist dies anders, dort ist D4T vor allem aufgrund der fehlenden Myeloxizität ein wichtiger Kombinationspartner geblieben.

3TC (Lamivudin, Epivir®) wurde im August 1996 als fünfter NRTI in Europa zugelassen. Es ist ein gut verträgliches Cytidinanalogon, dessen wesentlicher Nachteil eine schnelle Resistenzbildung ist – die Punktmutation M184V genügt, und 3TC wirkt nicht mehr. Unter Monotherapie ist mit dieser Mutation schon nach wenigen Wochen zu rechnen (Eron 1995). Seine volle Wirkung entfaltet 3TC deshalb nur in Kombination mit anderen NRTIs. Als Bestandteil von Combivir®, Kivexa® und Trizivir® ist 3TC wohl eine der am häufigsten eingesetzten antiretrovi-

ralen Substanzen überhaupt. In Studien wie NUCB 3002 oder CAESAR verbesserte 3TC Krankheitsprogression und Überleben signifikant, wenn es einer NRTI-Therapie hinzugefügt wurde (Staszewski 1997).

Die Mutation M184V hat nicht nur Nachteile. Sie erhöht nicht nur die Empfindlichkeit bestimmter AZT-resistenter Viren, sondern reduziert auch die virale Fitness (Miller 2002). Die Fortführung von 3TC-Mono bei vorbehandelten Patienten mit der M184V-Mutation war mit einem geringeren Viruslast-Anstieg bzw. CD4-Zellabfall assoziiert als die komplette Unterbrechung der HAART (siehe auch *Salvage-Kapitel*, Seite 220). Es kann also durchaus Sinn machen, 3TC trotz nachgewiesener Resistenz in der Therapie zu belassen, um M184V zu konservieren und so die Replikationsfähigkeit von HIV zu reduzieren.

In der Atlantic-Studie war 3TC in Kombination mit D4T+DDI virologisch schwächer als Indinavir bzw. Nevirapin (Van Leeuwen 2003). Ungünstig ist auch die Kombination mit Abacavir und Tenofovir (siehe Abschnitt *Triple-Nuke)*. Die antivirale Potenz ist mit der des „Hauptkonkurrenten" FTC in etwa vergleichbar (Rousseau 2003, Benson 2004). Obgleich die Halbwertszeit nicht so lang ist wie bei FTC, ist auch 3TC für die tägliche Einmal-Gabe zugelassen (De Jesus 2004). Wichtiger Nebeneffekt von 3TC ist eine relativ gute Wirksamkeit gegen Hepatitis-B-Viren, die bei Koinfektionen genutzt werden sollte.

FTC (Emtricitabin, Emtriva®) ist ein Cytidin-Analogon, das biochemisch 3TC sehr ähnlich ist, jedoch eine längere Halbwertszeit hat. Eine einmal tägliche Gabe ist möglich. Es besteht wie bei 3TC eine Wirksamkeit gegen HBV, die Verträglichkeit ist gut, das Interaktionspotential gering (Frampton 2005). FTC hat eine geringe Affinität zur mitochondrialen Polymerase, so dass das Risiko mitochondrialer Toxizität wahrscheinlich relativ niedrig ist. FTC war, sowohl in Monotherapiestudien als auch kombiniert mit AZT, mindestens so effektiv wie 3TC (Rousseau 2003, Benson 2004). Wie bei 3TC wird die Wirksamkeit allerdings durch die Punktmutation M184V aufgehoben.

Nach den Daten des vorzeitig gestoppten FTC-301-Trials (Saag 2004) wurde die Substanz im Oktober 2003 zugelassen. In dieser doppelblind randomisierten Studie war FTC effektiver und verträglicher als D4T. Die Kombination aus Tenofovir+FTC war in der 934-Studie besser, weil verträglicher, als AZT+3TC (Gallant 2006), wobei dies wahrscheinlich nicht auf Unterschiede zwischen FTC und 3TC zurückzuführen waren. In der ALIZE-Studie zeigte sich die gute Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Once-Daily-Kombination aus FTC+DDI+Efavirenz (Molina 2005).

FTC ist heute zu einem wichtigen Kombinationspartner geworden, vor allem in der festen Kombination mit Tenofovir (Truvada®). Die Einzelsubstanz FTC spielt dagegen nur eine untergeordnete Rolle.

TDF (Tenofovir, Viread®) ist wie die Nukleosidanaloga ein falscher Baustein mit der Reversen Transkriptase als Zielenzym. Es besitzt allerdings neben Pentose und Nukleinbase noch einen Phosphorsäure-Rest und wird daher als Nukleotidanalogon bezeichnet. Die genaue Bezeichnung für die Substanz ist eigentlich Tenofovir DF (tenofovir disoproxil fumarat = TDF), das als Phosphonat erst durch eine Serumesterase vom Phosphonatanteil befreit und intrazellulär durch zwei Phosphorylierungsschritte aktiviert wird (Robbins 1998).

In den 902- und 907-Studien, in denen Tenofovir zu einer bestehenden HAART gegeben wurde, fiel die Viruslast nach 48 Wochen um etwa 0,6 Logstufen ab (Schooley 2002, Squires 2003). Tenofovir ist sehr gut verträglich: die Nebenwirkungsraten waren so niedrig wie im Plazeboarm. In der 903-Studie, in der Tenofovir bei therapienaiven Patienten gegen D4T getestet wurde, zeigte sich eine zumindest gleichwertige Potenz (Gallant 2004), bei allerdings deutlich weniger Polyneuropathien und Dyslipidämien. Analog dazu ergaben Labordaten, dass Tenofovir in seiner phosphorylierten Form nur eine geringe Affinität für mitochondriale Polymerasen hat (Suo 1998). Aufgrund dieser überzeugenden Daten wird die Substanz seit der Zulassung 2001 sehr häufig eingesetzt. In der 934-Studie waren TDF+FTC zudem signifikant besser als AZT+3TC (Gallant 2006), vor allem aufgrund besserer Verträglichkeit. Tenofovir kann darüber hinaus helfen, D4T-induzierte Lipoatrophien und Dyslipidämien zu bessern (Moyle 2006, Llibre 2006).

Mit breitem Einsatz traten allerdings auch Probleme zutage. Vor allem die Kombination mit DDI sollte aus diversen Gründen vermieden werden (siehe *Problematische Primärtherapien*). Eine ungünstige Interaktion besteht mit Atazanavir, das unbedingt geboostert werden muss (Taburet 2004). Wirksamkeits-Probleme gibt es im Rahmen bestimmter Triple-Nuke-Therapien (siehe dort). Im Rahmen eines virologischen Therapieversagens unter Tenofovir tritt zudem häufig die K65R-Mutation auf, eine problematische Nukleosidanaloga-Resistenz.

Wesentliches Problem von Tenofovir ist jedoch die potentielle Nephrotoxizität (siehe auch *HIV und Niere*, Seite 545). Tenofovir ist assoziiert mit einer milden bis moderaten Nierenfunktionsstörung (Gallant 2005, Mauss 2005, Thompson 2006, Heffelfinger 2006). Schwere Störungen sind selten. In der Schweizer Kohorte mussten 46 von 2592 Patienten (1,6 %) Tenofovir aufgrund renaler Toxizität abbrechen, und zwar durchschnittlich nach 442 Tagen (Fux 2007).

Das Nierenversagen kann auch im Rahmen eines Fanconi-Syndroms beobachtet werden, einem Defekt des proximalen Tubulustransports (Karras 2003, Schaaf 2003, Peyriere 2004). Patienten mit Nierenschäden sollten eher kein Tenofovir erhalten bzw. unbedingt die Dosis reduzieren (siehe *Medikamententeil*, Seite 721). Gefährdet sind außerdem alte und leichte Patienten (Crane 2006), allerdings lässt sich derzeit nicht verlässlich voraussagen, wer ein Problem mit Tenofovir bekommt und wer nicht. Nach der derzeitigen Datenlage ist es wichtig, gerade beim Langzeiteinsatz wachsam zu bleiben und die Nierenfunktion regelmäßig zu untersuchen.

Die Wahl des NRTI-Backbones

Alle klassischen HAART-Regime enthalten bislang als „Rückgrat“ jeweils zwei Nukleosidanaloga bzw. Nukleotidanaloga („Nuke-Backbone“). Dieses hat vor allem historische Gründe: NRTIs waren die ersten HIV-Medikamente, und als die PIs auf der Bildfläche erschienen, war die Gabe zweier NRTIs als Standard etabliert. Mit wachsendem Wissen um die mitochondriale Toxizität einiger NRTIs wird dieses Konzept immer mehr hinterfragt. Allerdings sind die Daten für Kombinationen ganz ohne NRTIs (siehe auch *Nuke-Sparing*) noch zu spärlich, als dass derartige Strategien außerhalb kontrollierter Studien empfohlen werden können.

Frühere NRTI-Backbones enthielten mit AZT oder D4T meist ein Thymidin-Analogon (TA). Angesichts der Toxizitätsprobleme beider Substanzen, aber auch angesichts problematischer Resistenzen bei Therapieversagen (siehe Kapitel *Resi-*

stenzen, Seite 309), wird inzwischen meist auf TA-freie Backbones ausgewichen. Die wichtigsten sind TDF+3TC, TDF+FTC und ABC+3TC. Diese Kombinationen haben überdies den Vorteil, dass mit ihnen einmal tägliche Therapien möglich sind, bei TDF+FTC und ABC+3TC sogar in jeweils nur einer einzigen Tablette. Sie haben daher vielerorts den langjährigen Standard-Backbone AZT+3TC abgelöst.

TDF+3TC/FTC

Für Tenofovir-basierte Therapien gibt gute Daten, vor allem in Kombination mit Efavirenz. In der Gilead 903-Studie war die Kombination TDF+3TC nicht nur virologisch so effektiv wie D4T+3TC, sondern auch deutlich verträglicher (Gallant 2004). Nach der Einführung von FTC und der Kombinationstablette Truvada® im August 2004 wird Tenofovir mehr mit FTC als mit 3TC eingesetzt. TDF+FTC sind derzeit in Phase III/IV-Studien der am meisten verwendete NRTI-Backbone. In der Gilead 934-Studie (Gallant 2006) wurden an insgesamt 509 therapienaiven Patienten TDF+FTC und AZT+3TC (plus jeweils Efavirenz) verglichen. Nach 48 Wochen erreichten unter TDF+FTC mehr Patienten eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (80 versus 70 %). Die signifikanten Unterschiede waren hauptsächlich auf die schlechtere Verträglichkeit von AZT+3TC zurückzuführen, die häufiger zum Abbruch führte (9 versus 4 %). Virologisches Versagen und Resistenz-Mutationen waren in beiden Armen etwa gleich häufig bzw. selten. Zwar war nach 96 Wochen kein signifikanter Unterschied mehr zu beobachten, dafür waren lipoatrophe Nebenwirkungen unter TDF+FTC seltener als unter AZT+3TC (Pozniak 2006). Tenofovir-basierte Therapien werden in Zukunft weiter eine wichtige Rolle spielen – vorausgesetzt, es gibt keine unliebsamen Überraschungen hinsichtlich der Nephrotoxizität.

ABC+3TC

Auch ABC+3TC, die als Kivexa® ebenfalls in einer festen Kombination zur Verfügung stehen, sind eine echte Alternative zu AZT+3TC. In der doppelblind randomisierten CNA30024-Studie ist die Nicht-Unterlegenheit von ABC+3TC gegenüber Combivir® demonstriert worden (DeJesus 2004). Es wurde sogar ein signifikant höherer Anstieg der CD4-Zellen beobachtet, allerdings mit 9 % versus 3 % auch mehr Allergien (DeJesus 2004). Auch in der ZODIAC-Studie war die Wirksamkeit von ABC+3TC sehr gut (Moyle 2004). In ABCDE waren ABC+3TC so effektiv wie D4T+3TC, aber weniger toxisch (Podzamczer 2006).

Vergleichende Studien mit TDF+FTC gibt es bislang nicht. Zu beachten ist, dass ABC+3TC deutlich kürzere Halbwertszeiten haben. Ob dies dazu führt, dass eine unregelmäßige Einnahme schlechter „verziehen“ wird und eher Resistenzen entstehen, ist bislang nicht bewiesen. Ein Vorteil gegenüber TDF+FTC könnte sein, dass die meist neben der M184V auftretende L74V-Mutation weniger Kreuzresistenzen verursacht als die Tenofovir-assoziierte K65R-Mutation. Ein deutlicher Nachteil besteht wiederum bei der Kombination mit NNRTIs: Angesichts des Allergiepotentials von Abacavir und den NNRTIs ist die Differentialdiagnose zwischen NNRTI-Rash und Abacavir-HSR oft schwierig. Wir raten daher vom gleichzeitigen Einsatz ab – es werden unnötig Therapieoptionen aufs Spiel gesetzt.

Betont werden sollte, dass sich die erwähnten Studien meist auf die Primärtherapie beziehen. Bei vorbehandelten Patienten kann, bedingt durch Resistenzen und Un-

verträglichkeiten, eine Vielzahl anderer, individuell zugeschnittener Backbones notwendig werden. Vermieden werden sollten allerdings möglichst die unten genannten Kombinationen.

AZT+3TC

In vielen Leitlinien gilt AZT+3TC noch als einer der Standard-Backbones für die Primärtherapie. Mit keiner anderen Kombination gibt es so viele Erfahrungen. Die Resistenzlage ist günstig: Eine unter 3TC häufige M184V-Mutation macht wahrscheinlich für AZT wieder empfindlich. AZT+3TC werden zumeist als Combivir® gegeben. Obwohl die Zulassungsstudie keine Toxizitätsunterschiede ergab (Eron 2000), haben wir die Erfahrung gemacht, dass die in Combivir® auf 300 mg erhöhte AZT-Dosis für manche Patienten (Schwangere!) zu hoch ist und zu einer Anämie führen kann. In diesen Fällen ist es einen Versuch wert, AZT+3TC einzeln zu geben und so die AZT-Dosis auf 250 mg zu reduzieren.

AZT+3TC sind etwa so effektiv wie D4T+3TC (Foudraine 1998, Eron 2000, Squires 2000) oder AZT+FTC (Benson 2004). In der ACTG 384-Studie zeigte sich eine virologische Überlegenheit von AZT+3TC gegenüber D4T+DDI (Robbins 2003, Shafer 2003), was ihren Status als Standard zunächst untermauerte. Dieser begann in den letzten Jahren zu bröckeln: Die anfänglich seltenere Lipoatrophie-Rate (Molina 1999) stellt sich wohl nur etwas später als D4T+DDI. Zudem waren AZT+3TC in der 934-Studie weniger effektiv (vor allem schlechter verträglich) als TDF+FTC (Gallant 2006, Pozniak 2006). Gegenüber ABC+3TC scheint die Immunrekonstitution schlechter zu sein (DeJesus 2004). Diese Beobachtung und die Tatsache, dass eine einmal tägliche Gabe nicht möglich ist, sorgen dafür, dass AZT+3TC ganz erheblich an Boden verloren haben.

Nicht empfohlene und schlechte Backbones

Fast alle Guidelines empfehlen inzwischen explizit, die früher populäre Kombination aus **D4T+DDI** zu vermeiden. Sie ist mitochondrial zu toxisch und war AZT+3TC unterlegen (Robbins 2003). Bei Therapieversagen liegen meist Thymidin-Analoga-Mutationen (TAMs) vor, die künftige Optionen verbauen könnten. Angesichts der heutigen Auswahl an NRTIs gibt es keine Situation mehr, die den Einsatz von D4T+DDI – zumindest in der Primärtherapie – noch rechtfertigt.

Auch **D4T+3TC** sind in der Primärtherapie nur noch bedingt zu empfehlen. Diese Kombination ist zwar gerade am Anfang subjektiv sehr gut verträglich, hat aber durch D4T Probleme mit der Langzeittoxizität. Studien wie ABCDE oder 903 haben gezeigt, dass D4T+3TC mehr Lipoatrophie verursachen als ABC+3TC oder TDF+3TC (Gallant 2004, Podzamczer 2006). Wir würden D4T+3TC heute nur noch verwenden, wenn aufgrund von Komorbiditäten weder AZT noch TDF in Frage kommen, zum Beispiel bei nierenkranken, anämischen Patienten, in denen zudem ein HRS schwer zu managen ist (begleitende Infektionen, schlechte Compliance). Wird mit D4T+3TC begonnen, sollte D4T rasch ersetzt werden.

Gegen **AZT+DDI** sprechen die notwendige Nüchterneinnahme von DDI (während AZT mit einer Mahlzeit besser vertragen wird) und die möglicherweise etwas größeren gastrointestinalen Nebenwirkungen. **TDF+DDI** sind relativ toxisch und zeigten zuletzt in vielen Studien eine schlechte Wirksamkeit (siehe auch *Problema-*

tische Primärtherapien). **TDF+ABC** dürften aufgrund rascher Resistenzbildung problematisch sein. Antagonistisch sind **AZT+D4T** und **FTC+3TC**.

Auch eine „Schaukeltherapie“ mit regelmäßigem Wechsel von einem Backbone zum anderen kann derzeit nicht empfohlen werden, obwohl Studien zeigen, dass diese Strategie zumindest nicht schadet (Molina 1999, Martinez-Picado 2003).

Literatur zu Nukleosid- und Nukleotidanaloga

1. Benson CA, van der Horst C, Lamarca A, et al. A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV. AIDS 2004, 18:2269-76. http://amedeo.com/lit.php?id=15577539
2. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 31:50-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12352150
3. Bonjoch A, Paredes R, Galvez J, et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. J AIDS 2005, 39:313-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15980691
4. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of ART-related lipodystrophy. Lancet 1999, 354:1112-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10509516
5. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial. JAMA 2002, 288:207-15. http://amedeo.com/lit.php?id=12095385
6. Chene G, Angelini E, Cotte L, et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2002, 34: 649-57. http://amedeo.com/lit.php?id=11810598
7. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. AIDS 2001, 15:1517-26. http://amedeo.com/lit.php?id=11504984
8. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Lancet 1994, 343:871-81. http://amedeo.com/lit.php?id=7908356
9. Crane H, Harrington R, Van Rompaey S, Kitahata M. Didanosine and lower baseline body weight are associated with declining renal function among patients receiving tenofovir. Abstract 780, 13th CROI 2006, Denver.
10. De la Rosa R, Harris M, Uyeda L, et al. Life-threatening reaction after first ever dose of abacavir in an HIV-1-infected patient. AIDS 2004, 18:578-9.
11. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. Clin Infect Dis 2004, 39:1038-46. http://amedeo.com/lit.php?id=15472858
12. DeJesus E, McCarty D, Farthing CF, et al. Once-daily versus twice-daily lamivudine, in combination with zidovudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV infection. CID 2004, 39:411-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15307010
13. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Lancet 1996, 348: 283-91. http://amedeo.com/lit.php?id=8709686
14. Dolin R, Amato DA, Fischl MA, et al. Zidovudine compared to didanosine in patients with advanced HIV-1 infection and little or no previous experience with zidovudine. Arch Int Med 1995, 155:961-97. http://amedeo.com/lit.php?id=7726705
15. El-Sahly HM. Development of abacavir hypersensitivity reaction after rechallenge in a previously asymptomatic patient. AIDS 2004,18:359-60.
16. Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). AIDS 2000, 14: 1601-10. http://amedeo.com/lit.php?id=10983647
17. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. New Eng J Med 1995, 333:1662. http://amedeo.com/lit.php?id=7477218
18. Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1990; 323:1009-14. http://amedeo.com/lit.php?id=1977079
19. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, Plazebo-controlled trial. N Engl J Med 1987; 317:185-91. http://amedeo.com/lit.php?id=3299089
20. Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic HIV infection. A double-blind, Plazebo-controlled trial. Ann Intern Med 1990; 112:727-37. http://amedeo.com/lit.php?id=1970466
21. Floridia M, Vella S, Seeber AC, et al. A randomized trial (ISS 902) of didanosine versus zidovudine in previously untreated patients with mildly symptomatic HIV infection. J Infect Dis 1997, 175:255-264. http://amedeo.com/lit.php?id=9203645
22. Foudraine NA, de Jong JJ, Weverling J, et al. An open randomized controlled trial of zidovudine plus lamivudine versus stavudine plus lamivudine. AIDS 1998, 12: 1513-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9727573
23. Frampton JE, Perry CM. Emtricitabine: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2005, 65:1427-48.
24. Fux C, Simcock M, Wolbers M, et al. Tenofovir treatment is associated with a decrease in calculated glomerular filtration rates in a large observational cohort. Abstract 834, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract. http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29420.htm
25. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med 2006, 354:251-60. http://amedeo.com/lit.php?id=16421366
26. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. Clin Infect Dis 2005, 40:1194-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15791522
27. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. JAMA 2004, 292: 191-201. http://amedeo.com/lit.php?id=15249568
28. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. JAIDS 2002, 29: 21-31. http://amedeo.com/lit.php?id=11782586
29. Goedken AM, Herman RA. Once-daily abacavir in place of twice-daily administration. Ann Pharmacother 2005, 39:1302-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15956231
30. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2004, 350:1850-1861. http://amedeo.com/lit.php?id=15115831
31. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500/ul. N Engl J Med 1996, 335:1081-90. http://amedeo.com/lit.php?id=8813038
32. Harrigan PR Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. JID 2000, 181:912-920. http://amedeo.com/lit.php?id=10720512
33. Harris M, Back D, Kewn S, et al. Intracellular carbovir triphosphate levels in patients taking abacavir once a day. AIDS 2002, 16:1196-7

34. Havlir DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. AIDS 2001, 15: 1379-88. http://amedeo.com/lit.php?id=11504959

35. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. J Infect Dis 2000, 182: 321-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10882616

36. Heffelfinger J, Hanson D, Voetsch A, et al. Renal impairment associated with the use of tenofovir. Abstract 779, 13th CROI 2006, Denver.

37. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet 2002, 359:1121-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11943262

38. Hoy JF, Gahan ME, Carr A, et al. Changes in mitochondrial DNA in peripheral blood mononuclear cells from HIV-infected patients with lipoatrophy randomized to receive abacavir. J Infect Dis 2004, 190:688-92. http://amedeo.com/lit.php?id=15272394

39. Jablonowski H, Arasteh K, Staszewski S, et al. A dose comparison study of didanosine in patients with very advanced HIV infection who are intolerant to or clinically deteriorate on zidovudine. AIDS 1995, 9:463-469. http://amedeo.com/lit.php?id=7639971

40. John M, McKinnon EJ, James IR, et al. Randomized, controlled, 48 week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to Combivir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in HIV-infected patients. JAIDS 2003, 33: 29-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12792352

41. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking ART. AIDS 2001, 15: 717-23. http://amedeo.com/lit.php?id=11371686

42. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. Clin Infect Dis 2003; 36:1070-1073. http://amedeo.com/lit.php?id=12684922

43. Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, et al. The role of abacavir (ABC, 1592) in antiretroviral therapy-experienced patients: results from a randomized, double-blind, trial. AIDS 2000, 14:781-789. http://amedeo.com/lit.php?id=10839585

44. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. HIV Medicine 2003, 4: 79-86. http://amedeo.com/lit.php?id=12702127

45. Llibre JM, Domingo P, Palacios R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. AIDS 2006, 20:1407-14. http://amedeo.com/lit.php?id=16791015

46. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet 2002, 359:727-32. http://amedeo.com/lit.php?id=11888582

47. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. AIDS 2000, 14:1309-1316. http://amedeo.com/lit.php?id=10930144

48. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. AIDS 2003, 17: 971-979. http://amedeo.com/lit.php?id=12700446

49. Martin A, Smith DE, Carr A, et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. AIDS 2004, 18:1029-36. http://amedeo.com/lit.php?id=15096806

50. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. N Eng J Med 2003, 349:1036-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12968087

51. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. Lancet 2004, 364:65-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15234858

52. Martinez-Picado J, Negredo E, Ruiz L, et al. Alternation of antiretroviral drug regimens for HIV infection. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2003; 139: 81-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12859157

53. Matheron S, Descamps D, Boue F, et al. Triple nucleoside combination zidovudine/lamivudine/abacavir versus zidovudine/lamivudine/nelfinavir as first-line therapy in HIV-1-infected adults: a randomized trial. Antivir Ther 2003, 8:163-71. http://amedeo.com/lit.php?id=12741629

54. Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. AIDS 2005, 19:93-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15627039

55. Mauss S, Corzillius M, Wolf E, et al. Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. HIV Med 2002, 3:49-55. http://amedeo.com/lit.php?id=12059951

56. McComsey GA, Paulsen DM, Lonergan JT, et al. Improvements in lipoatrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. AIDS 2005, 19:15-23. http://amedeo.com/lit.php?id= 15627029

57. McComsey GA, Ward DJ, Hessenthaler SM, et al. Improvement in lipoatrophy associated with HAART in HIV-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. CID 2004, 38:263-270. http://amedeo.com/lit.php?id=14699460

58. Miller KD, Cameron M, Wood LV, et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. Ann Intern Med 2000, 133:192-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10906833

59. Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. HIV Med 2002, 3:135-45. http://amedeo.com/lit.php?id=12010361

60. Mokrzycki MH, Harris C, May H, Laut J, Palmisano J. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. Clin Infect Dis 2000, 30: 198-200. http://amedeo.com/lit.php?id=10619755

61. Molina JM, Chene G, Ferchal F, et al. The ALBI trial: a randomized controlled trial comparing stavudine plus didanosine with zidovudine plus lamivudine and a regimen alternating both combinations in previously untreated patients infected with HIV. J Infect Dis 1999, 180: 351-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10395849

62. Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial. J Infect Dis 2005, 191:830-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15717256

63. Molina JM, Marcelin AG, Pavie J, et al. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial. J Infect Dis 2005, 191:840-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15717257

64. Moyle G, Baldwin C, Langroudi B, Mandalia S, Gazzard BG. A 48 week, randomized, open label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipoatrophy. J AIDS 2003, 33: 22-28. http://amedeo.com/lit.php?id=12792351

65. Moyle G, Boffito M. Unexpected drug interactions and adverse events with antiretroviral drugs. Lancet 2004, 364:8-10.

66. Moyle GJ, Dejesus E, Cahn P, et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults: results of the ziagen once daily in antiretroviral combination study. J AIDS 2005;38:417-425. http://amedeo.com/lit.php?id=16518962

67. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. AIDS 2006, 20:2043-50. http://amedeo.com/lit.php?id=17053350

68. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. J Inf Dis 2002, 185:1251-1260. http://amedeo.com/lit.php?id=12001042

69. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. J AIDS 2004, 35:269-73. http://amedeo.com/lit.php?id=15076241

70. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med 2001, 344:984-96.

71. Podzamczer D, Ferrer E, Sanchez P, et al. Less lipoatrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. J AIDS 2006 Nov 9; http://amedeo.com/lit.php?id=17106274

72. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. J AIDS 2006; 43: 535-40. http://amedeo.com/lit.php?id=17057609

73. Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, et al. Anti-HIV activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-PMPA), Bis PMPA. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:612-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9517941

74. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003; 349: 2293-303. http://amedeo.com/lit.php?id=14668455

75. Rousseau FS, Wakeford C, Mommeja-Marin H, et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in HIV-infected patients. J Infect Dis 2003;188:1652-8. http://amedeo.com/lit.php?id=14639535

76. Rozenbaum W, Katlama C, Massip P, et al. Treatment intensification with abacavir in HIV-infected patients with at least 12 weeks previous lamivudine/zidovudine treatment. Antiviral Therapy 2001, 6:135-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11491418

77. Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. JAMA 2004, 292:180-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15249567

78. Saravolatz LD Winslow DL, Collins G, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the AIDS or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. New Eng J Med 1996, 335:1099-1106. http://amedeo.com/lit.php?id=8813040

79. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2003, 37:e41-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12884188

80. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. AIDS 2002, 16:1257-63. http://amedeo.com/lit.php?id=12045491

81. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003; 349: 2304-15. http://amedeo.com/lit.php?id=14668456

82. Shah SS, Rodriguez T, McGowan JP. Miller Fisher variant of Guillain-Barre syndrome associated with lactic acidosis and stavudine therapy. Clin Infect Dis 2003, 36:e131-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12746793

83. Sosa N, Hill-Zabala C, Dejesus E, et al. Abacavir and lamivudine fixed-dose combination tablet once daily compared with abacavir and lamivudine twice daily in HIV-infected patients over 48 weeks (ESS30008, SEAL). J AIDS 2005, 40:422-7. http://amedeo.com/lit.php?id=16280696

84. Spruance SL, Pavia AT, Mellors JW, et al. Clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with zidovudine in HIV-infected, zidovudine-experienced patients. A randomized, double-blind, controlled trial. Ann Int Med 1997, 126:355-363. http://amedeo.com/lit.php?id=9054279

85. Squires K, Pozniak AL, Pierone G, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection. Ann Int Med 2003, 139: 313-320. http://amedeo.com/lit.php?id=12965939

86. Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). AIDS 2000, 14: 1591-600. http://amedeo.com/lit.php?id=10983646

87. Staszewski S, Hill AM, Bartlett J, et al. Reductions in HIV-1 disease progression for zidovudine/lamivudine relative to control treatments: a meta-analysis of controlled trials. AIDS 1997, 11:477-483. http://amedeo.com/lit.php?id=9084795

88. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. JAMA 2001, 285: 1155-1163. http://amedeo.com/lit.php?id=11231744

89. Stekler J, Maenza J, Stevens C, et al. Abacavir hypersensitivity reaction in primary HIV infection. AIDS 2006, 20:1269-74. http://amedeo.com/lit.php?id=16816555

90. Suo Z, Johnson KA. Selective inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by an antiviral inhibitor, (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)adenine. J Biol Chem 1998, 273:27250-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9765248

91. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2004, 48:2091-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15155205

92. Thompson M, Haubrich R, D Margolis D, et al. Differences in calculated glomerular filtration rate in efavirenz- or tenofovir-treated adults in ESS40006. Abstract 777, 13th CROI 2006, Denver.

93. Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. AIDS 2003, 17:987-99. http://amedeo.com/lit.php?id=12700448

94. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1990; 322:941-9. http://amedeo.com/lit.php?id=1969115

Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

Wirkungsweise und Effektivität

NNRTIs wurden 1990 erstmals beschrieben. Zielenzym ist wie bei den Nukleosidanaloga das Enzym Reverse Transkriptase. NNRTIs sind jedoch keine „falschen" Bausteine, sondern binden direkt und nicht-kompetitiv an das Enzym in einem Bereich, der nahe an der Substratbindungsstelle für Nukleoside liegt. Dadurch wird ein Komplex gebildet, durch den eine katalytisch aktive Bindungsstelle der Reversen Transkriptase blockiert wird. Diese kann nun weniger Nukleoside binden; die Polymerisation wird deutlich verlangsamt.

NNRTIs müssen im Gegensatz zu den NRTIs nicht erst von der Zelle aktiviert werden. Die drei verfügbaren NNRTIs Nevirapin, Delavirdin und Efavirenz kamen zwischen 1996 und 1998 auf den Markt. Zwar zeigten Studien wie ACTG 241 oder INCAS schon früh die eindeutige Überlegenheit einer Dreifachtherapie gegenüber

einer Zweifach-Nukes-Therapie (D'Aquila 1996, Raboud 1999, Conway 2000), doch war der „Start" der NNRTIs insgesamt eher zögerlich und bei weitem nicht so medienwirksam wie die Einführung der PIs.

Dies lag an der bereits früh gemachten Beobachtung, dass eine funktionelle Monotherapie mit NNRTIs, also das bloße Hinzufügen zu einem versagenden Regime, wirkungslos ist. Auch konnte man anfangs mit der problematischen Resistenzentwicklung nicht richtig umgehen: Die Gefahr von Resistenzen ist nicht nur sehr hoch, Resistenzen können auch sehr schnell auftreten. Sie bedeuten fast zudem immer eine Resistenz gegen die gesamte Klasse. Wird bei insuffizienter Virussuppression also zu lange gewartet, ist die komplette Kreuzresistenz gegen die Substanzklasse so gut wie sicher. Eine Punktmutation an der Position 103 (K103N) der hydrophoben Bindungsstelle genügt, und eine ganze Medikamentenklasse bricht weg! Es wurden inzwischen sogar Resistenzen bei Müttern beschrieben, die im Rahmen einer Transmissionsprophylaxe nur einmalig Nevirapin eingenommen hatte. In großen Studien lag die Rate der NNRTI-Mutationen nach einer zum Teil einmaligen perinatalen Nevirapin-Mono-Prophylaxe zwischen 14 und besorgniserregenden 65 % (Cunningham 2002, Jourdain 2004, Johnson 2005). Die NNRTI-Resistenz kommt schneller als man denkt! Möglicherweise wird dies noch begünstigt durch die lange Halbwertszeit (Muro 2005). Deswegen sollten NNRTIs immer einige Tage vor den übrigen Medikamenten abgesetzt werden, wenn eine Therapiepause geplant ist (siehe *Therapiepausen*, Seite 231). Die rasche Resistenzentwicklung spiegelt sich auch in der zunehmenden Zahl primär übertragener Resistenzen wider: In 2001/2002 war in Europa bei fast 10 % aller akut Infizierten eine NNRTI-Resistenz nachweisbar (Wensing 2005). Ist sie einmal da, braucht ein NNRTI nicht begonnen oder fortgeführt werden – es ändert sich immunologisch-virologisch nichts (Piketty 2004), weil die Replikationsfähigkeit von HIV durch NNRTI-Mutationen nicht so reduziert wird wie bei einigen PI- oder NRTI-Mutationen.

Trotz der Resistenzprobleme hat sich jedoch in zahlreichen Studien gezeigt, dass NNRTIs sehr effektiv sind, wenn sie mit Nukleosidanaloga kombiniert werden. In ihrer immunologisch-virologischen Wirkung sind NNRTIs den PIs bei *therapienaiven* Patienten mindestens gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen (Staszewski 1999, Torre 2001, Podzamczer 2002, Robbins 2003). Neuere Studien wie ACTG 5192 oder FIRST scheinen die Überlegenheit noch zu untermauern (MacArthur 2006, Riddler 2006). Allerdings ist im Gegensatz zu den PIs ein klinischer Benefit durch die NNRTIs bislang nicht bewiesen, und zur Zulassung führten ausschließlich Surrogatmarker-Studien. Auch ist der Effekt der NNRTIs bei *vorbehandelten* Patienten wahrscheinlich etwas schwächer im Vergleich zu den PIs (Yazdanpanah 2004).

Die geringe Pillenzahl und die insgesamt gute Verträglichkeit haben dazu beigetragen, dass Nevirapin und Efavirenz ein wichtiger Bestandteil von HAART geworden sind und vielerorts den PIs den Rang abgelaufen haben. So haben viele randomisierte Studien in den letzten Jahren gezeigt, dass bei guter virologischer Suppression der Wechsel von einem PI auf einen NNRTI möglich ist. Teilweise war die antivirale Wirksamkeit der NNRTIs sogar besser als unter dem fortgesetzten PI-Regime (siehe auch *Wann umstellen*, Seite 206).

Sowohl Nevirapin als auch Efavirenz werden durch das Cytochrom P450-System metabolisiert. Nevirapin ist ein Induktor, Efavirenz sowohl Induktor als auch Inhi-

bitor der Cytochrom-P-450-Isoenzyme. Bei der Kombination von Efavirenz mit Saquinavir bzw. Lopinavir sind die Interaktionen so stark, dass Dosisanpassungen von Efavirenz notwendig sind.

Bis heute gibt es keine Studie, die eindeutig gezeigt hat, dass ein NNRTI effektiver ist als die anderen. Während Delavirdin heute aus diversen Gründen keine Rolle spielt (s. unten), stehen Nevirapin und Efavirenz gleichberechtigt nebeneinander. Kohortenstudien, die eine Überlegenheit von Efavirenz suggerierten (Phillips 2001, Cozzi-Lepri 2002), sind angesichts heterogener Patientengruppen kaum zu verwerten. Bei therapienaiven Patienten dürften die Unterschiede klein sein (Nunez 2002). In 2NN („The Double Non-Nucleoside Study“) wurden Nevirapin und Efavirenz erstmals in einer großen randomisierten Studie verglichen (Van Leth 2004). 1.216 Patienten erhielten zu einem Backbone aus D4T+3TC jeweils entweder Nevirapin 1 x 400 mg, Nevirapin 2 x 200 mg, Efavirenz 1 x 600 mg oder Efavirenz 1 x 800 mg plus Nevirapin 1 x 400 mg. Der einzige signifikante virologische Unterschied war ein Vorteil des Efavirenz-Arms gegenüber dem Doppel-NNRTI-Arm, was vor allem auf die erhöhte Toxizität in letzterem zurückzuführen war. Im Nevirapin-Arm mit 1 x 400 mg waren zudem schwere hepatische Nebenwirkungen häufiger als im Efavirenz-Arm, dafür wurden die Lipide durch Nevirapin günstiger beeinflusst. Die Hepatotoxizität im Once-Daily-Arm mit Nevirapin wurde allerdings fast ausschließlich in einem einzigen thailändischen Zentrum beobachtet (Storfer 2005).

2NN, aber auch Switch-Studien wie NEFA (Martinez 2003) zeigen, dass bei der NNRTI-Wahl vor allem Nebenwirkungsprofile (siehe unten) und patientenspezifische Faktoren berücksichtigt werden sollten (Review: Sheran 2005). Mit Etravirin, einem Zweitgenerations-NNRTI, wird 2007 in EAP-Programmen erstmals ein NNRTI zur Verfügung stehen, der auch bei NNRTI-Resistenzen wirkt.

Einzelsubstanzen

Nevirapin (Viramune®) war der erste zugelassene NNRTI. Die Kombination mit AZT+DDI ist wahrscheinlich die älteste HAART-Kombination überhaupt. Sie wurde schon 1993 in der ACTG 193A-Studie getestet und war dort bei stark immunkompromittierten Patienten gegenüber Mono- und Zweifachtherapien überlegen. Dies war allerdings nur beim klinischen Endpunkt Progression der Fall, nicht jedoch beim Überleben (Henry 1998). Auch aus INCAS und ACTG 241 ist AZT+DDI+Nevirapin eine gut erforschte Kombination (Raboud 1999, D'Aquila 1996). Nevirapin wurde auch randomisiert gegen PIs getestet. In der Atlantic-Studie war es in Kombination mit D4T+DDI in etwa so effektiv wie Indinavir (van Leeuwen 2003), in der Combine-Studie mit AZT+3TC im Trend etwas besser als Nelfinavir (Podzamczer 2002).

Die Pharmakokinetik von Nevirapin scheint eine Einmalgabe täglich zu erlauben (Van Heeswijk 2000). In diversen Studien wie 2NN oder Atlantic wurde die Substanz bereits mit Erfolg als Once Daily 400 mg eingesetzt (van Leeuwen 2003, van Leth 2004), diese Dosierung ist allerdings noch nicht zugelassen. An einer neuen Extended-Release-Formulierung wird gearbeitet.

Nevirapin verursacht in bis zu 20 % eine Leberwerterhöhung, die selten auch schwer sein kann. Es sollte immer einschleichend dosiert werden. Eine Studie, derzufolge auf das Einschleichen verzichtet werden kann, wenn zuvor Efavirenz gegeben wird (Winston 2004), muss noch bestätigt werden. Während der ersten acht

Wochen unter Nevirapin sollten die Transaminasen alle zwei Wochen kontrolliert werden. Ein Exanthem (Rash, Ausschlag) tritt in etwa 15-20 % der Fälle auf und führt bei bis zu 7 % zum Abbruch der Therapie (Miller 1997). Der Rash lässt sich durch Prophylaxen mit Antihistaminika oder Steroiden nicht verhindern (GESIDA 2004, Launay 2004). Bei isoliertem Rash oder isolierter Transaminasenerhöhung (bis zu 5-facher Normwert) kann meistens weiter behandelt werden. Aber Vorsicht, wenn beides vorliegt! Bei Ausschlag wird ein Abbruch schon bei leicht erhöhten Transaminasen (> 2-facher Normwert) empfohlen. Wichtig ist, dass die Lebertoxizität auch nach mehreren Monaten noch auftreten kann (Sulkowski 2002).

Patienten mit chronischen Hepatitiden sind gefährdet, ebenso Frauen mit niedrigem Körpergewicht (Sulkowski 2000, Sanne 2005, Kappelhoff 2005). Ein erhöhtes Risiko wurde auch für Patienten mit gutem Immunstatus berichtet. Für Frauen mit CD4-Zellen über 250/µl ist das Risiko 12-fach erhöht (11 % versus 0,9 %), und die amerikanische FDA gab 2004 deswegen sogar eine Warnung heraus. Bei therapienaiven Patienten liegt die Grenze bei Frauen bei 250, bei Männern bei 400 CD4-Zellen – oberhalb dieser Werte sollte Nevirapin nicht eingesetzt werden. Allerdings gab es den letzten Monaten einige Studien, die die Assoziation zum Immunstatus nicht nachvollziehen konnten (Wolf 2006). Vor allem bei vorbehandelten Patienten, die auf Nevirapin wechseln, scheint das Risiko auch bei guten CD4-Zellen nicht erhöht zu sein (De Lazzari 2006, Mocroft 2006).

Kein Zusammenhang scheint hingegen zwischen Nebenwirkungen und der Höhe der Plasmaspiegel zu bestehen (Kappelhoff 2005). Wahrscheinlich gibt es eine genetische Prädisposition für Reaktionen auf Nevirapin – ein Zusammenhang mit HLA-Typ (Martin 2005) und Drug-Transporter-Genvarianten (Haas 2006, Ritchie 2006) sind beschrieben. Sehr häufig sind deutliche und dauerhafte γ-GT-Erhöhungen, die die Patienten fälschlicherweise dem Verdacht übermäßigen Alkoholkonsums aussetzen können.

Nevirapin hat ein günstiges Lipidprofil. Studien wie Atlantic oder 2NN fanden vergleichsweise günstige Lipidveränderungen bei Cholesterin und Triglyzeriden. Es zeigte sich auch ein Anstieg des HDLs (Van der Valk 2001, Van Leth 2004) – ein Effekt, der allerdings in geringerem Maß auch auf Efavirenz zutrifft (Fisac 2005). Ob diese erfreulichen Effekte eine klinische Relevanz haben und wirklich helfen, kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern, ist unklar.

Efavirenz (Sustiva®) war der dritte NNRTI und der erste, bei dem gezeigt wurde, dass NNRTIs bei nicht oder gering vorbehandelten Patienten mindestens gleichwertig, wahrscheinlich sogar besser sind als PIs. Die 006-Studie zeigte die Überlegenheit von Efavirenz gegenüber Indinavir (Staszewski 1999). Seitdem wurde Efavirenz in vielen Studien mit anderen Substanzen verglichen. Fast immer schnitt Efavirenz gut ab. In ACTG 5095 war Efavirenz in Kombination mit AZT+3TC besser als Abacavir (Gulick 2004), in ACTG 384 besser als Nelfinavir (Robbins 2003, Shafer 2003) und in AI424-034 wenigstens so effektiv wie Atazanavir (Squires 2004). In ACTG 5192 zeichnet sich gar eine Überlegenheit gegenüber Lopinavir/r ab (Riddler 2006).

Typisch für Efavirenz sind meist moderate ZNS-Störungen, weshalb es möglichst abends eingenommen werden sollte. Die Patienten sollten auf diese Nebenwirkungen hingewiesen werden, die sich meist als Schwindel und Benommenheit („dizzyness“), aber auch als lebhafte oder gar Alpträume manifestieren. Die Verkehrsfä-

higkeit kann eingeschränkt sein. Die Beschwerden korrelieren wahrscheinlich mit hohen Plasmaspiegeln (Marzolini 2001), und es scheint eine genetische Prädisposition vor allem bei schwarzafrikanischen Patienten zu geben (Haas 2004). Untersuchungen zeigen, dass Efavirenz die Schlafarchitektur stört (Gallego 2004). In einer Studie berichteten nach vier Wochen immerhin 66 % der Patienten über Schwindel, 48 % über abnormale Träume, 37 % über Benommenheit und 35 % über Schlafstörungen (Fumaz 2002). Zwar bilden sich die Symptome im Verlauf zurück, doch können sie bei etwa einem Fünftel der Patienten persistieren (Lochet 2003). Efavirenz sollte dann ersetzt werden.

Im Vergleich zu Nevirapin gibt es seltener Leberprobleme, auch ist ein Einschleichen der Dosis nicht notwendig. Aufgrund der langen Halbwertszeit ist die Einmalgabe sicher und im Gegensatz zu Nevirapin auch zugelassen. Dagegen werden die Lipide nicht so günstig beeinflusst wie unter Nevirapin. Typisch für Efavirenz ist außerdem eine Gynäkomastie, die nicht nur psychisch belastend, sondern auch recht schmerzhaft sein kann (Rahim 2004). Efavirenz sollte in diesen Fällen möglichst durch Nevirapin ersetzt werden.

Kontraindiziert ist Efavirenz in der Schwangerschaft. Bei Frauen in gebärfähigem Alter sollte man sich den Einsatz gut überlegen, bei bestehendem Kinderwunsch ist Nevirapin zu bevorzugen.

Tabelle 2.2. Häufigkeit der wichtigsten Nebenwirkungen von Nevirapin und Efavirenz (die Angaben basieren auf diversen, in diesem Kapitel zitierten Studien)

	Nevirapin	**Efavirenz**
ZNS-Nebenwirkungen	Selten	58-66 %
Schwere ZNS-Nebenwirkungen	sehr selten	5-7 %
Hepatotoxizität	17 %	8 %
Dyslipidämie	Nein	häufig
Gynäkomastie	nein	gelegentlich
Rash – Ausschlag	15 %	5 %

Delavirdin (Rescriptor®) war im April 1997 der zweite von der FDA zugelassene NNRTI. Wegen der Pillenzahl und einer dreimal am Tag notwendigen Einnahme wird Delavirdin jedoch kaum verordnet. Man sollte die Verschreibung begründen können – Delavirdin ist in Europa nicht zugelassen. 1999 lehnte die EMEA einen Antrag wegen nicht ausreichender Wirksamkeitsdaten ab. Dabei dürfte Delavirdin etwa so effektiv sein wie die anderen NNRTIs (Conway 2000). In DLV 21, in der AZT+3TC+Delavirdin gegen AZT+3TC und AZT+Delavirdin an 369 überwiegend therapienaiven Patienten getestet wurden, erreichten im Dreifacharm 68 % eine Viruslast unter 50 Kopien/ml nach einem Jahr, verglichen mit unter 10 % in Vergleichsarmen (Conway 2000). Wahrscheinlich sind Exantheme (30 %) häufiger als unter anderen NNRTIs. Delavirdin erhöht die Plasmaspiegel diverser PIs (Harris 2002). Dies als Booster-Strategie zu nutzen hat sich allerdings nicht durchgesetzt.

Literatur zu NNRTIs

1. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. Clin Infect Dis. 2000, Suppl 2:S130-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10860897
2. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the I.Co.N.A.) study. J Infect Dis 2002, 185: 1062-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11930316
3. Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal HIV type 1 transmission: a substudy of pediatric ACTG 316. JID 2002, 186:181-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12134253
4. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. Ann Intern Med 1996, 124:1019-30. http://amedeo.com/lit.php?id=8633815
5. De Lazzari E, Leon A, Arnaiz J, et al. Risk of hepatotoxicity in virologically suppressed HIV patients switching to nevirapine according to gender and CD4 count. Abstract H1064, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
6. Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. AIDS 2005, 19:917-25. http://amedeo.com/lit.php?id=15905672
7. Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus PI-containing regimens. J AIDS 2002, 29:244-53. http://amedeo.com/lit.php?id=11873073
8. Gallego L, Barreiro P, del Rio R, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. Clin Infect Dis 2004, 38:430-2. http://amedeo.com/lit.php?id=14727217
9. GESIDA 26/02 Study Group. Failure of Cetirizine to prevent nevirapine-associated rash: a double-blind placebo-controlled trial for the GESIDA 26/01 Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2004, 37:1276-1281. http://amedeo.com/lit.php?id=15385735
10. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2004, 350:1850-1861. http://amedeo.com/lit.php?id=15115831
11. Haas DW, Ribaudo HJ, Kim RB, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. AIDS 2004;18:2391-2400. http://amedeo.com/lit.php?id=15622315
12. Haas DW, Bartlett JA, Andersen JW, et al. Pharmacogenetics of nevirapine-associated hepatotoxicity: an Adult AIDS Clinical Trials Group collaboration. Clin Infect Dis 2006, 43:783-6. http://amedeo.com/lit.php?id=16912957
13. Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease inhibitors. AIDS 2002; 16: 798-9.
14. Henry K, Erice A, Tierney C, et al. A randomized, controlled, double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for the treatment of advanced AIDS. ACTG 193A Study Team. J AIDS Hum Retrovirol 1998,19:339-49. http://amedeo.com/lit.php?id=9833742
15. Johnson JA, Li JF, Morris L, et al. Emergence of drug-resistant hiv-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. J Infect Dis 2005, 192:16-23. http://amedeo.com/lit.php?id=15942889
16. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. N Engl J Med 2004, 351:229-40. http://amedeo.com/lit.php?id=15247339
17. Kappelhoff BS, van Leth F, Robinson PA, et al. Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations? Antivir Ther 2005, 10:489-98. http://amedeo.com/lit.php?id=16038474
18. Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-zyrtec double-blind, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2004, 38:e66-72. http://amedeo.com/lit.php?id=15095233
19. Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, Mauboussin JM, Delmas B, Reynes J. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. HIV Med 2003, 4:62-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12534961
20. MacArthur RD, Novak RM, Peng G, et al. A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. Lancet 2006, 368:2125-35. http://amedeo.com/lit.php?id=17174704
21. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. N Eng J Med 2003; 349:1036-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12968087
22. Martin AM, Nolan D, James I, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. AIDS 2005, 19:97-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15627041
23. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS 2001, 15: 71-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11192870
24. Miller V, Staszewski S, Boucher CA, Phair JP. Clinical experience with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. AIDS 1997, 11 (suppl A): S157-164.
25. Mocroft A, Lacombe K, Rockstroh J, et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naive and experienced patients with high and low CD4 counts. Abstract THAB0104, XVI IAC 2006, Toronto.
26. Muro E, Droste JA, Hofstede HT, et al. Nevirapine plasma concentrations are still detectable after more than 2 weeks in the majority of women receiving single-dose nevirapine: implications for intervention studies. J AIDS 2005; 39:419-421. http://amedeo.com/lit.php?id=16010163
27. Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, et al. SENC trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. HIV Clin Trials 2002, 3:186-94. http://amedeo.com/lit.php?id=12032877
28. Phillips AN, Pradier C, Lazzarin A, et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. AIDS 2001;15:2385-95. http://amedeo.com/lit.php?id=11740189
29. Piketty C, Gerard L, Chazallon C, et al. Virological and immunological impact of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor withdrawal in HIV-infected patients with multiple treatment failures. AIDS 2004, 18:1469-71. http://amedeo.com/lit.php?id=15199325
30. Podzamczer D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). Antivir Ther 2002, 7:81-90. http://amedeo.com/lit.php?id=12212928
31. Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. INCAS study team. J AIDS 1999, 22: 260-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10770346
32. Rahim S, Ortiz O, Maslow M, et al. A case-control study of gynecomastia in HIV-1-infected patients receiving HAART. AIDS Read 2004, 14:23-4. http://amedeo.com/lit.php?id=14959701
33. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, et al. A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: ACTG 5142. Abstract THLB0204, XVI IAC 2006, Toronto.
34. Ritchie MD, Haas DW, Motsinger AA, et al. Drug transporter and metabolizing enzyme gene variants and nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor hepatotoxicity. Clin Infect Dis 2006, 43:779-82. http://amedeo.com/lit.php?id=16912956
35. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003; 349: 2293-303. http://amedeo.com/lit.php?id=14668455
36. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. J Infect Dis 2005;191:825-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15717255

37. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003; 349: 2304-15. http://amedeo.com/lit.php?id=14668456

38. Sheran M. The NNRTIs efavirenz and nevirapine in the treatment of HIV. HIV Clin Trials 2005, 6:158-68. http://amedeo.com/lit.php?id=16192249

39. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. J AIDS 2004; 36: 1011-1019. http://amedeo.com/lit.php?id=15247553

40. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. NEJM 1999, 341:1865-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10601505

41. Storfer S, Leith J, Piliero P, Hall D. Analysis of hepatic events within the 2NN study: controlling for ethnicity and CD4+ count at initiation of nevirapine therapy. Abstract PE9.6/2. 10th EACS 2005. Dublin.

42. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 2000, 283: 74-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10632283

43. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. Hepatology 2002, 35:182-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11786975

44. Torre D, Tambini R, Speranza F. Nevirapine or efavirenz combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to HAART: a meta-analysis of randomized clinical trials. HIV Clin Trials 2001, 2: 113-21. http://amedeo.com/lit.php?id=11590519

45. Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. AIDS 2001, 15: 2407-14. http://amedeo.com/lit.php?id=11740191

46. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. AIDS 2000, 14:F77-82. http://amedeo.com/lit.php?id=10853971

47. Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. AIDS 2003, 17:987-99. http://amedeo.com/lit.php?id=12700448

48. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. Lancet 2004, 363:1253-63. http://amedeo.com/lit.php?id=15094269

49. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. J Infect Dis 2005, 192:958-66. http://amedeo.com/lit.php?id=16107947

50. Winston A, Pozniak A, Smith N, et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? AIDS 2004, 18:572-4. http://amedeo.com/lit.php?id=15090815

51. Wolf E, Koegl C, Theobald T, et al. Nevirapine-associated hepatotoxicity: no increased risk for females or high CD4 count in a single-centre HIV cohort. Abstract H1063, 46th ICAAC 2006, San Francisco.

52. Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, et al. Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or NNRTIs: indirect comparison of controlled trials. BMJ 2004, 328:249. http://amedeo.com/lit.php?id=14742351

Proteaseinhibitoren (PIs)

Wirkungsweise und Effektivität

Die HIV-Protease spaltet ein virales Makromolekül, das so genannte gag-pol-Polyprotein in seine Untereinheiten. Wird die Protease gehemmt und unterbleibt die proteolytische Aufspaltung, entstehen nicht-infektiöse Viruspartikel. In dem Wissen um die Molekülstruktur der viralen Protease wurden Anfang der 90er die ersten Proteaseinhibitoren (PIs) designt – die Substanzen wurden so modifiziert, dass sie genau in das aktive Zentrum der HIV-Protease passten (Review: Eron 2001).

Proteasehemmer haben seit 1995 die Behandlung der HIV-Infektion revolutioniert. In mindestens drei großen Studien mit klinischen Endpunkten wurde die Wirksamkeit von Indinavir, Ritonavir und Saquinavir gezeigt (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Obgleich die PIs wegen ihrer oft hohen Pillenzahl und Nebenwirkungsprobleme (s.u.) zeitweise in die Kritik gerieten, bleiben sie ein essentieller Bestandteil von HAART. Mit wachsendem Wissen um die mitochondriale Toxizität der Nukleosidanaloga und durch die Einführung einfach einzunehmender PIs erlebt die Substanzklasse derzeit sogar eine Renaissance – inzwischen werden sogar reine PI-Kombinationen untersucht.

Wie bei den NNRTIs gab es anfänglich einen Wettstreit zwischen den beteiligten Firmen um die Frage, welcher PI der wirksamste ist. Vergleichende, randomisierte Studien gibt es wenige. Die bisher beobachteten Unterschiede sind nicht so groß, als dass sie einzelne PIs kompromittieren würden. Ausnahmen sind die inzwischen vom Markt genommenen Hartgelkapseln Saquinavir sowie Ritonavir als alleiniger PI. Geboosterte PI-Kombinationen sind vermutlich meist effektiver als ungeboosterte (siehe unten).

Neben gastrointestinalen Nebenwirkungen und der hohen Pillenzahl haben alle PIs ihre Probleme in der Langzeitbehandlung – sie sind alle mehr oder weniger in die Lipodystrophie und Dyslipidämie involviert (Review: Nolan 2003). Weitere Probleme können Interaktionen bereiten, die unter Ritonavir-geboosterten Regimen zum Teil ganz erheblich sein können. Auch Herzrhythmusstörungen (Anson 2005) und sexuelle Dysfunktion wurden den PIs zugeschrieben (Schrooten 2001), was allerdings nicht unwidersprochen blieb (Lallemand 2002).

Kreuzresistenzen sind relativ ausgeprägt und wurden schon beschrieben, bevor die PIs auf dem Markt waren (Condra 1995). Alle PIs sind Inhibitoren des CYP3A4-Systems und interagieren mit vielen Medikamenten (siehe *Interaktionen*, Seite 729). Ritonavir ist der stärkste Inhibitor, Saquinavir wahrscheinlich der schwächste.

Proteasehemmer „boostern" – warum und wie?

Ritonavir ist ein sehr potenter Inhibitor des Isoenzyms 3A4, einer Untereinheit des Cytochrom P450-Enzymsystems. Durch die Hemmung dieser gastrointestinalen und hepatischen Enzymsysteme können die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter fast aller PIs deutlich gesteigert („geboostert") werden (Kempf 1997): Maximalkonzentration, Talspiegel und Halbwertszeit. Die Interaktion zwischen Ritonavir und den übrigen PIs ermöglicht daher eine Pillenreduktion, reduziert die Häufigkeit der Einnahme und macht die Resorption teilweise unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Das tägliche Einnahmeschema wird vereinfacht.

Bei einigen PIs ist so erst die Zweimalgabe möglich geworden, und inzwischen laufen sogar Studien zur Einmalgabe vieler PIs. Gewöhnlich wird die Boosterung mit Ritonavir durch ein „/r" im Anschluss an den Substanznamen kenntlich gemacht.

Die Boosterung kann helfen, durch die erhöhten Spiegel resistente Virusstämme zu erfassen (Condra 2000). Unter geboosterten PIs werden zumindest bei therapienaiven Patienten so gut wie nie Resistenzen beobachtet, die genetische Barriere ist sehr hoch. Dies gilt nicht nur für Lopinavir/r, für das die meisten Daten vorliegen (Hammer 2006), sondern auch für Fosamprenavir/r (Eron 2006), Atazanavir/r (Malan 2006) und Saquinavir/r (Ananworanich 2006). Geboosterte PIs werden deshalb von vielen Behandlern insbesondere bei Patienten mit hoher Viruslast eingesetzt.

Einzig eine Boosterung von Nelfinavir ist nicht sinnvoll, weil die Spiegel nur unwesentlich steigen (Kurowski 2002). Neben der Boosterung mit Ritonavir gibt es noch die Booster-Kombination aus Saquinavir und Nelfinavir (Moyle 2000, Stellbrink 2002). Sie wirkt nach unseren Erfahrungen sehr gut, ist aber durch die hohe Pillenzahl belastet und heute deswegen nicht mehr praktikabel.

Die Boosterung mit Ritonavir birgt jedoch auch Risiken. So ist die interindividuelle Schwankungsbreite der Plasmaspiegel sehr hoch. Neben den Talspiegeln werden auch die Spitzenspiegel angehoben – was zu vermehrten Nebenwirkungen führen kann. Bei jeder Boosterung, vor allem bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen, sollten daher in Zweifelsfällen (mangelnde Wirksamkeit, Nebenwirkungen) Plasmaspiegel gemessen werden, da das Ausmaß der Interaktionen im Einzelfall nicht vorhergesagt werden kann. Oft werden Dosisanpassungen erforderlich. Bis auf die Boosterung von Atazanavir scheinen alle Booster-Kombinationen die Lipide zu erhöhen (Van der Valk 2003).

Tabelle 2.3: Gängige Proteasehemmer-Dosierungen mit Ritonavir-Boosterung

	Dosen (mg)	Pillen*/Tag	Bemerkung
Atazanavir/r	1 x 300/100	1 x 3	nur bei Vorbehandlung zugelassen
Darunavir/r	2 x 600/100	2 x 3	nur in einem EAP** erhältlich
Fosamprenavir/r	2 x 700/100	2 x 2	sollte statt Amprenavir verwendet werden
Fosamprenavir/r	1 x 1400/200	1 x 4	nur bei PI-naiven Patienten zugelassen
Indinavir/r	2 x 800/100	2 x 3	wohl vermehrt Nierensteine (?)
Lopinavir/r	2 x 400/100	2 x 3	einzige feste Booster-Kombination
Lopinavir/r	1 x 800/200	1 x 6	bislang nur in den USA zugelassen
Saquinavir/r	2 x 1000/100	2 x 3	offiziell zugelassene Boosterung
Tipranavir/r	2 x 500/200	2 x 4	nur bei Vorbehandlung zugelassen

*Pillenzahl jeweils inklusive der Ritonavir-Dosis. **EAP = expanded access program

Einzelsubstanzen

Amprenavir (Agenerase®) war im Juni 2000 der fünfte PI, der in Europa auf den Markt kam. Er wurde in 2004 durch die Weiterentwicklung Fosamprenavir (Telzir®, siehe unten) ersetzt. Nur für Kinder stehen noch die Supension und die 50 mg Tabletten zur Verfügung.

Atazanavir (Reyataz®) war im März 2004 der erste Once-Daily-PI auf dem Markt. Er ist momentan nur für vorbehandelte Patienten zugelassen. Um die Zulassung zu erweitern, wird Atazanavir derzeit bei therapienaiven Patienten gegen Lopinavir getestet. In Phase II-Studien war Atazanavir verträglicher als Nelfinavir, die antiretrovirale Potenz war vergleichbar (Murphy 2003, Sanne 2003). In einer Phase III-Studie war Atazanavir virologisch so effektiv wie Efavirenz (Squires 2004). Bei vorbehandelten Patienten ist ungeboostertes Atazanavir etwas schwächer als Lopinavir (Cohen 2005). Bei Boosterung scheint dies nicht der Fall zu sein, zumindest bei limitierten PI-Resistenzen (Johnson 2006). Die Primärresistenz der Substanz liegt bei I50L, einer Mutation, die die Empfindlichkeit von anderen PIs nicht beeinträchtigen soll (Colonno 2003). Andererseits gibt es eine ganze Reihe von Kreuzresistenzen, und bei moderaten PI-Resistenzen ist die Empfindlichkeit vieler Virusisolate reduziert (Schnell 2003).

Im Gegensatz zu anderen PIs beeinflusst Atazanavir das Lipidprofil nicht negativ (Sanne 2003, Squires 2004, Johnson 2006), was neben der Einmalgabe wohl sein Hauptvorteil ist. Es wurde gezeigt, dass sich die Lipide bessern, wenn von anderen PIs auf Atazanavir umgestellt wird (Wood 2004, Gatell 2006). Auch wird im Gegensatz zu anderen PIs keine Insulinresistenz induziert (Noor 2004). Ob sich dies klinisch in weniger Lipodystrophie niederschlägt, wie einige Studien suggerieren (Haerter 2004, Jemsek 2006), erscheint nach unseren Erfahrungen fraglich. Eine Boosterung Atazanavirs mit Ritonavir hat entgegen früheren Berichten wohl doch negative Auswirkungen auf die Lipide (Malan 2006). Sie wird dennoch allgemein empfohlen, da die Plasmaspiegel sonst zu unsicher sind. Dies ist vor allem der Fall bei Kombinationen mit NNRTIs oder Tenofovir, durch die die Atazanavir-Spiegel

deutlich sinken (Le Tiec 2005). Ungünstige Interaktionen gibt es darüber hinaus vor allem mit Protonenpumpenhemmern (siehe Kapitel *Interaktionen*, Seite 729).

Ein Problem von Atazanavir sind die in mehr als der Hälfte der Patienten auftretenden Bilirubin-Erhöhungen, die bei etwa einem Drittel Grad 3-4 erreichen und bei Boosterung häufiger auftreten (Squires 2004, Malan 2006). Einige Patienten entwickeln einen manifesten Ikterus. Der Mechanismus dafür ähnelt der hepatischen Konjugierungsstörung beim Morbus Meulengracht und den Erhöhungen unter Indinavir. Inzwischen wurde ein (ansonsten harmloser) Gendefekt identifiziert (Rotger 2005). Obwohl die Hyperbilirubinämie harmlos sein soll und schwere hepatische Störungen bislang nur vereinzelt beschrieben wurden (Eholie 2004), sollte man die Leberwerte unter Atazanavir im Auge behalten und es bei Ikterus und erheblicher Bilirubinerhöhung (> 5-6 x über Norm) absetzen.

Dessen ungeachtet ist Atazanavir ein PI, der in den Industrieländern Lopinavir den Platz als meistverschriebener PI streitig macht.

Darunavir (Prezista®, früher TMC-114) ist ein PI, der von der belgischen Firma Virco/Tibotec (inzwischen von Johnson & Johnson aufgekauft) entwickelt wurde. Angesichts seiner hervorragenden Wirkung gegen PI-resistente Viren (Koh 2003, King 2004) ist Darunavir derzeit eine der interessantesten Substanzen in der HIV-Therapie. Zwei große Phase IIb-Studien, POWER 1 (USA) und 2 (Europa) führten im Juni 2006 in den USA zur beschleunigten Zulassung von Darunavir bei vorbehandelten Patienten. In Europa ist Anfang 2007 mit der Zulassung zu rechnen, ein Expanded Access-Programm läuft bereits.

In die POWER-Studien waren fast 600 Patienten aufgenommen worden. Die Vorbehandlung war mit drei Klassen (im Median 11 Substanzen) intensiv, zur Baseline bestanden zahlreiche Resistenzen. Getestet wurden mehrere Ritonavir-geboosterte Darunavir-Dosen gegen einen geboosterten Vergleichs-PI. In der 600 mg Gruppe (600/100 BID) blieb die Viruslast bei immerhin 46 % der Patienten auch nach 48 Wochen unter 50 Kopien/ml (Lazzarin 2006) – ein im Vergleich zum Kontroll-PI (10 %) signifikant besseres Ergebnis und in einer Patientengruppe mit derart limitierten Optionen bislang nicht beobachteter Erfolg. Die Ergebnisse von POWER 3, einer weiteren, nicht-randomisierten Studie zur Langzeitverträglichkeit an 458 vorbehandelten Patienten, bestätigten diesen Erfolg (Saag 2006).

Natürlich ist auch die Wirkung von Darunavir nicht grenzenlos. Insgesamt 11 Resistenzmutationen wurden aus den POWER-Studien identifiziert. Sie liegen überwiegend an den Codons 32, 47, 50 und 87 (De Meyer 2006), ab 3 Mutationen nimmt die Effektivität von Darunavir deutlich ab.

Darunavir wird abgesehen von moderaten gastrointestinalen Nebenwirkungen sehr gut vertragen. Die Diarrhoen sind sogar eher milder als bei anderen PIs (Lazzarin 2006). Dyslipidämien und Leberwerterhöhungen, die beim aktuellen Haupt-PI-Konkurrenten Tipranavir auftreten, scheinen kaum eine Rolle zu spielen. Relevante Interaktionen bestehen mit Lopinavir – die Plasmaspiegel von Darunavir sinken, eine Kombination sollte vermieden werden. Dies gilt auch für Kombinationen mit Sildenafil und Östrogenpräparaten.

Momentan laufen zahlreiche Studien mit Darunavir. Gespannt sein darf man vor allem auf die Vergleichsstudien mit Lopinavir an therapienaiven (C211, ARTEMIS) und an vorbehandelten (C214) Patienten, zu denen allerdings noch kei-

ne Daten vorliegen. Untersucht wird Darunavir derzeit auch in Kombination auch in Kombination mit Etravirin (DUET-Studie) und sogar als Monotherapie. Das volle Potential dieser Substanz wird sicher erst in den nächsten zwei, drei Jahren zutage treten.

Fosamprenavir (Telzir®, USA: Lexiva™) ist als Kalzium-Phophatester besser löslich und besser resorbierbar als Amprenavir. Dies bedeutet vor allem deutlich weniger Pillen. Fosamprenavir wurde im Juli 2004 für therapienaive und vorbehandelte Patienten zugelassen. Die möglichen Dosierungen sind variabel: Entweder 2 x 1400 mg täglich (2 x 2 Pillen), 2 x 700 mg plus 2 x 100 mg Ritonavir (2 x 2) oder 1 x täglich 1400 mg plus 200 mg Ritonavir (1 x 4). Die Once-Daily-Gabe wird für PI-vorbehandelte Patienten nicht empfohlen, sie ist wie die ungeboosterte Dosis in Europa nicht zugelassen. Ein Vorteil der Substanz ist, dass es keine Restriktionen hinsichtlich der Nahrungsaufnahme gibt, sie kann nüchtern oder zum Essen eingenommen werden.

Mehrere Studien haben Fosamprenavir mit anderen PIs verglichen. Bei *therapienaiven* Patienten in der NEAT-Studie war ungeboostertes Fosamprenavir etwas effektiver und verträglicher als Nelfinavir (Rodriguez-French 2004), allerdings war die Aussagekraft dieser Studie angesichts hoher Abbruchraten limitiert. In der SOLO-Zulassungsstudie war geboostertes Fosamprenavir einmal täglich in etwa so wirksam wie Nelfinavir (Gathe 2004), in der relativ kleinen ALERT-Studie war dies auch im Vergleich mit Atazanavir/r der Fall (Smith 2006). Resistenzen waren unter Fosamprenavir/r auch nach 48 Wochen nicht zu beobachten (MacManus 2004). In der KLEAN-Studie waren keinerlei Unterschiede gegenüber Lopinavir zu sehen, übrigens auch nicht hinsichtlich der Verträglichkeit. Schwere Diarrhoen (13 versus 11 %) oder Cholesterinerhöhungen (11 versus 9 %) waren unter Fosamprenavir nicht seltener (Eron 2006). Bei *vorbehandelten* Patienten in der CONTEXT-Studie zeigte sich eine etwas (nicht signifikant) geringere Wirkung von Fosamprenavir/r gegenüber Lopinavir/r (Elston 2004). Efavirenz als potenter Induktor des Amprenavir-Metabolismus, aber auch Nevirapin können die Plasmaspiegel deutlich (und wahrscheinlich klinisch auch relevant) senken. Dies gilt nicht, wenn Fosamprenavir mit Ritonavir geboostert wird. Vorsicht ist außerdem bei einer Kombination mit Lopinavir geboten – die Plasmaspiegel sinken bei beiden Substanzen. Diese eigentlich interessante Salvage-Option scheint somit leider nicht in Frage zu kommen (siehe Kapitel *Interaktionen*, Seite 729).

Indinavir (Crixivan®) ist einer der ältesten PI, der in Studien anfänglich sehr erfolgreich war (Gulick 1997, Hammer 1997). Später schnitt Indinavir, zumindest ungeboostert, mit wechselndem Erfolg ab: In der Atlantic-Studie war es in etwa so effektiv wie Nevirapin (Van Leeuwen 2003), in der 006-Studie schwächer als Efavirenz (Staszewski 1999). In der doppelblind randomisierten CNAAB3005-Studie war Indinavir effektiver als Abacavir, vor allem bei hoher Viruslast (Staszewski 2001). In CHEESE und MaxCmin1 war die Wirkung vergleichbar mit Saquinavir-SGC (Cohen-Stuart 1999, Dragstedt 2003).

Es gibt allerdings einige Probleme mit Indinavir. So verursacht es in 5-25 % eine Nephrolithiasis (Meraviglia 2002), weshalb eine gute Hydratation notwendig ist (mindestens 1,5 Liter täglich). Ungeboostert muss Indinavir dreimal am Tag auf nüchternen Magen eingenommen werden (Haas 2000), weshalb eine Boosterung mit Ritonavir sinnvoll ist. Für 2 x 800/100 mg täglich gibt es gute pharmakokineti-

sche Daten (Van Heeswijk 1999), allerdings treten mehr Nebenwirkungen auf (Voigt 2002, Arnaiz 2004). In MaxCmin1 war die Aussteigerrate unter Indinavir/r gegenüber Saquinavir/r deutlich höher (Dragstedt 2003). Spezifisch für Indinavir sind Hautprobleme, die an Retinoid-Therapie erinnern: Alopezie, trockene Haut/Lippen, einwachsende Nägel. Bei vielen Patienten findet sich zudem eine Hyperbilirubinämie. Obwohl sich abzeichnet, dass bei Boosterung und Spiegelmessung oft die Dosis reduziert werden kann und damit die Toxizität sinkt, spielt Indinavir heute nur noch eine untergeordnete Rolle.

Lopinavir/r (Kaletra®) ist seit seiner Zulassung im April 2001 der erste und bislang einzige PI mit einer festen Boosterdosis Ritonavir, die die Lopinavir-Spiegel um mehr als das 100-fache erhöht (Sham 1998). 2006 wurden die bisherigen Weichkapseln durch mit der Melt Extrusion Technology (Schmelzextrision, „Meltrex“) hergestellte Tabletten ersetzt. Eine Reduktion auf 2 x 2 Tabletten täglich ist so möglich, eine Kühlung nicht mehr erforderlich. In den USA ist Lopinavir/r seit Mai 2005 auch für die Einmalgabe zugelassen, die zumindest bei zuvor unbehandelten Patienten gleichwertig ist (Johnson 2006). Derzeit laufen große randomisierte Studien, in denen Tabletten und Weichkapseln weiter miteinander verglichen werden. Ob die Resultate früherer Studien mit den Kapseln auf die Tabletten übertragbar sind, ist noch nicht geklärt, sie sollen dennoch kurz angerissen werden.

Bei *therapienaiven* Patienten war Lopinavir/r in einer doppelblind randomisierten Studie ungeboostertem Nelfinavir signifikant überlegen (Walmsley 2002). Dies scheint nicht für andere geboosterte PIs zu gelten, wie Fosamprenavir (Eron 2006) und möglicherweise auch Saquinavir (Slim 2006). In ACTG 5142 war Lopinavir/r sogar Efavirenz unterlegen (Riddler 2006), wohl aufgrund einer schlechteren Verträglichkeit. Bei *vorbehandelten* Patienten schnitt Lopinavir/r im Vergleich zu geboostertem Saquinavir (in der alten Fortovase®-Formulierung) in der offen randomisierten MaxCmin2-Studie etwas besser ab, hinsichtlich Verträglichkeit, aber auch im Hinblick auf Therapieversagen (Dragstedt 2005). Dagegen war es in zwei randomisierten Studien virologisch nicht eindeutig besser als geboostertes Atazanavir (Johnson 2006) bzw. Fosamprenavir (Elston 2004) – die Patientenzahl war in diesen Studien jedoch relativ klein.

Resistenzen unter Lopinavir/r sind selten, jedoch grundsätzlich möglich (Kagan 2003, Conradie 2004, Friend 2004). Lopinavir/r hat eine hohe genetische Resistenzbarriere, und wahrscheinlich sind mindestens 6-8 PI-Resistenzen für ein Therapieversagen nötig (Kempf 2002). Es kommt daher sogar für Monotherapien in Frage. Wesentliche Probleme von Lopinavir sind gastrointestinalen Nebenwirkungen (Diarrhoen, Übelkeit), die bei täglicher Einmalgabe noch häufiger sind (Johnson 2006). Hinzu kommen neben der Lipodystrophie die oft beachtlichen Dyslipidämien, die ausgeprägter sind als unter Nelfinavir (Walmsley 2002), allerdings wohl nicht mehr als unter Fosamprenavir (Eron 2006). Auch sind zahlreiche Interaktionen zu bedenken (siehe Kapitel *Interaktionen*, Seite 729). In Kombination mit Efavirenz und Nevirapin muss die Dosis erhöht werden.

Nelfinavir (Viracept®) war 1998 der vierte PI auf dem Markt und lange eine der meistverwendeten Substanzen. Die Dosis von 2 x 5 Kapseln/Tag ist so effektiv wie 3 x 3 Kapseln/Tag, eine Boosterung mit Ritonavir verbessert die Spiegel nicht (Kurowski 2002). Die wichtigste Nebenwirkung sind zum Teil erhebliche Diarrhoen, sonst wird Nelfinavir gut vertragen.

In der Zulassungsstudie erreichten 61 % der Patienten unter Nelfinavir (mit AZT+3TC) nach 48 Wochen eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (Saag 2001). In der offen randomisierten CNAF3007-Studie war der Abfall der Viruslast vergleichbar dem unter Abacavir (Matheron 2003). Im Vergleich zu NNRTIs oder anderen PIs ist Nelfinavir aber wohl weniger potent: In der Combine-Studie war es (nicht signifikant) schwächer als Nevirapin (Podzamczer 2002), in ACTG 384 und 364 Efavirenz unterlegen (Albrecht 2001, Robbins 2003). Dies war auch gegenüber Lopinavir/r in der doppelblind randomisierten M98-863-Studie der Fall (Walmsley 2002). Bei Versagen einer PI-haltigen Therapie ist Nelfinavir nur noch selten wirksam (Lawrence 1999, Hammer 2002). In einigen Studien wurde Nelfinavir mit Saquinavir kombiniert und so die Effektivität teilweise verbessert (Moyle 2000, Chavanet 2001), allerdings ist diese Kombination aufgrund der hohen Pillenzahl und der hohen Diarrhoe-Rate nicht mehr akzeptabel. Die Formulierung als Nelfinavir 625 mg (reduziert die Pillenzahl auf 2 x 2 täglich), wird von Pfizer hergestellt und ist in den USA erhältlich. In Europa, wo Roche die Rechte hat, ist das nicht der Fall. Nelfinavir spielt hier kaum noch eine Rolle.

Ritonavir (Norvir®) war der erste PI, dessen Wirkung anhand klinischer Endpunkte belegt wurde (Cameron 1998). Als alleiniger PI ist Ritonavir dennoch obsolet, da es einfach zu schlecht vertragen wird. Vor allem gastrointestinale Beschwerden und periorale Parästhesien sind oft sehr störend. Ritonavir wird daher fast ausschließlich zum Boostern anderer PIs verwendet, in der dafür üblichen „Baby-Dose“ (2 x 100 mg) wird es besser vertragen. Ritonavir inhibiert über das Cytochrom p450-System seinen eigenen Metabolismus. Aufgrund der starken Enzyminduktion bestehen zahlreiche Interaktionen, und viele Medikamente sind bei gleichzeitiger Ritonavir-Gabe kontraindiziert (siehe Kapitel *Interaktionen*, Seite 729). Auch metabolische Störungen sind häufiger als unter anderen PIs. Vorsicht ist bei Leberfunktionsstörungen geboten. Wichtig ist der Hinweis an die Patienten, dass Ritonavir-Kapseln gekühlt gelagert werden müssen – bei Reisen oft ein Problem.

Saquinavir (**Invirase 500®**, früher Invirase®, Fortovase®) war im Dezember 1995 der erste zugelassene PI und ist bis heute eine der wenigen Substanzen, bei der anhand klinischer Endpunkte die Wirkung nachgewiesen wurde (Stellbrink 2000). Durch Boosterung mit Ritonavir werden die Plasmaspiegel deutlich erhöht (Plosker 2003). Das gilt auch für die gleichzeitige Nahrungsaufnahme. Saquinavir wird gut vertragen – ernste Nebenwirkungen gibt es kaum. Die früheren Hardgel-(Invirase®) und Softgel (Fortovase®)-Kapseln wurden 2005 durch Invirase 500®-Tabletten ersetzt, durch die sich bei gleicher Pharmakokinetik (Bittner 2005) die Zahl der Pillen am Tag auf sechs reduziert (2 x 2 à 500 mg plus 2 x 100 mg Ritonavir).

Viele Daten aus der Fortovase®-Zeit sind sicher nicht auf Invirase 500® übertragbar, sollen aber doch kurz skizziert werden. In der CHEESE-Studie fanden sich keine Unterschiede zwischen Saquinavir-Softgel und Indinavir (Cohen-Stuart 1999). In MaxCmin1, in der sowohl Saquinavir-Softgel als auch Indinavir mit Ritonavir geboostert wurden, waren beide ebenfalls ähnlich effektiv, Saquinavir war sogar verträglicher (Dragstedt 2003). In MaxCmin2 schnitt geboostertes Saquinavir dagegen etwas schlechter ab als Lopinavir/r (Dragstedt 2005, siehe oben). In Staccato, einer Studie aus Thailand, erreichten dagegen 89 % der Patienten mit einem Once-Daily-Regime (1600 mg Saquinavir/100 mg Ritonavir) eine Viruslast unter 50 Kopien/ml nach 24 Wochen (Ananworanich 2005).

Mit den Invirase 500®-Tabletten ist Saquinavir angesichts der guten Verträglichkeit wieder zu einer interessanten Option geworden. In den vorläufigen Daten der GEMINI-Studie scheint sich zumindest keine gravierende Unterlegenheit gegenüber Lopinavir/r abzuzeichnen (Slim 2006).

Tipranavir (Aptivus®) – der erste nicht-peptidische PI – wurde im Juli 2005 in Europa für vorbehandelte Patienten zugelassen. Zur Verbesserung der oralen Bioverfügbarkeit sollte Tipranavir geboostert werden, und zwar mit 2 x 200 mg (2 x 2) Ritonavir (McCallister 2004). Eine Einnahme mit dem Essen ist empfohlen, eine fettreiche Mahlzeit erhöht die Plasmaspiegel.

Tipranavir zeigt eine gute Wirksamkeit gegen PI-resistente Viren (Larder 2000). Zur Zulassung führten zwei randomisierte Phase-III-Studien (RESIST-1 in den USA und -2 in Europa) an 1.483 intensiv vorbehandelten Patienten. Alle Patienten erhielten entweder Tipranavir oder einen Vergleichs-PI, jeweils kombiniert mit einer optimierten Therapie (optimized background therapy = OBT). Nach 48 und 96 Wochen war Tipranavir dem Vergleichsarm immunologisch und virologisch überlegen (Hicks 2006, Gazzard 2006). Eine gut Effektivität zeigt sich noch bei bis zu 8 Mutationen im RT-Gen und auch, wenn weniger als drei PI-Schlüsselmutationen (L33I/V/F, V82A/F/L/T, I84V und L90M) vorliegen (Hall 2003, Baxter 2006). Tipranavir ist damit zu einer wichtigen Option in der Salvage-Therapie geworden. Eine Zulassung für therapienaive Patienten besteht derzeit nicht.

Triglyzerid-Erhöhungen waren unter Tipranavir in den RESIST-Studien ausgeprägter als unter Vergleich-PIs (Grad 3-4 Erhöhungen/100 Behandlungsjahre: 31 % versus 23 %), auch zeigten sich teilweise deutliche Erhöhungen der Transaminasen (GPT Grad 3-4: 10 % versus 3 %). Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten waren allerdings vergleichbar (Hicks 2006). Lipide und Transaminasen sollten dennoch unter Tipranavir sorgfältig beobachtet werden.

Tipranavir hat ein relevantes Interaktionspotential. Eine Kombination mit Etravirin ist nicht möglich (Schöller 2006). Die Spiegel von Lopinavir, Saquinavir, Atazanavir und Amprenavir fallen signifikant ab (Curry 2004), so dass eine Doppel-PI-Therapie mit Tipranavir nicht in Frage kommt. Die Kombination mit Substanzen wie Maraviroc oder Raltegravir ist dagegen möglich (Abel 2005, Wennig 2006).

Literatur zu Proteasehemmern

1. Albrecht M, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. New Eng J Med 2001, 345:398-407. http://amedeo.com/lit.php?id=11496850
2. Ananworanich J, Hill A, Siangphoe U, et al. A prospective study of efficacy and safety of once-daily saquinavir/ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive Thai patients. Antivir Ther 2005, 10:761-7. http://amedeo.com/lit.php?id=16218176
3. Ananworanich J, Hirschel B, Sirivichayakul S, et al. Absence of resistance mutations in antiretroviral-naive patients treated with ritonavir-boosted saquinavir. Antivir Ther. 2006;11:631-635. http://amedeo.com/lit.php?id=16964832
4. Anson BD, Weaver JG, Ackerman MJ, et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. Lancet 2005, 365:682-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15721475
5. Arnaiz JA, Mallolas J, Podzamczer D, et al. Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load. AIDS 2003, 17:831-40. http://amedeo.com/lit.php?id=12660530
6. Baxter J, Schapiro J, Boucher C, Kohlbrenner V, Hall D, Scherer J, Mayers D. Genotypic changes in HIV-1 protease associated with reduced susceptibility and virologic response to the protease inhibitor tipranavir. J Virol 2006, 80:10794-10801. http://amedeo.com/lit.php?id=16928764
7. Bittner B, Riek M, Holmes B, Grange S. Saquinavir 500 mg film-coated tablets demonstrate bioequivalence to saquinavir 200 mg hard capsules when boosted with twice-daily ritonavir in healthy volunteers. Antivir Ther 2005, 10:803-10. http://amedeo.com/lit.php?id=16312177
8. Calza L Manfredi R, Farneti B, Chiodo F. Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy. Int J Antimicrob Agents 2003, 22:54-59. http://amedeo.com/lit.php?id=12842328
9. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:543-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9492772
10. Chavanet P Piroth L, Grappin M, et al. Randomized salvage therapy with saquinavir-ritonavir versus saquinavir-nelfinavir for highly protease inhibitor-experienced HIV-infected patients. HIV Clinical Trials 2001, 2:408-412. http://amedeo.com/lit.php?id=11673815
11. Cohen C, Nieto-Cisneros L, Zala C, et al. Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. Curr Med Res Opin 2005, 21:1683-92. http://amedeo.com/lit.php?id=16238909
12. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). AIDS 1999, 13: F53-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10357371

13. Colonno RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of HIV type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2003, 47:1324-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12654666
14. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, et al. Drug resistance and predicted virologic responses to HIV type 1 protease inhibitor therapy. J Infect Dis 2000, 182: 758-65. http://amedeo.com/lit.php?id=10950769
15. Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. Nature 1995, 374:569-71. http://amedeo.com/lit.php?id=7700387
16. Conradie F, Sanne I, Venter W, et al. Failure of lopinavir-ritonavir (Kaletra)-containing regimen in an antiretroviral-naive patient. AIDS 2004, 18:1084-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15096819
17. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. Clin Infect Dis. 2000, Suppl 2:S130-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10860897
18. Cooper D, Zajdenverg R, Ruxrungtham K, Chavez L. Efficacy and safety of two doses of tipranavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir-based therapy in antiretroviral-naive patients: results of BI 1182.33. Abstract PL13.4. 8th ICDTHI 2006, Glasgow.
19. De Meyer S, Vangeneugden T, Lefebvre E, et al. Phenotypic and genotypic determinants of TMC114 (darunavir) resistance: POWER 1, 2 and 3 pooled analysis. Abstract P196, 8th ICDTHI 2006; Glasgow, Scotland.
20. Dragstedt UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Randomised trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human HIV type-1 infected patients: the MaxCmin1 trial. J Inf Dis 2003, 188:635-42. http://amedeo.com/lit.php?id=12934178
21. Dragsted UB, Gerstoft J, Youle M, et al. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. Antivir Ther 2005, 10:735-43. http://amedeo.com/lit.php?id=16218173
22. Eholie SP, Lacombe K, Serfaty L, et al. Acute hepatic cytolysis in an HIV-infected patient taking atazanavir. AIDS 2004, 18:1610-1.
23. Elston RC, Yates P, Tisdale M, et al. GW433908 (908)/ritonavir (r): 48-week results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. Abstract MoOrB1055, XV Int AIDS Conf 2004; Bangkok.
24. Eron JJ JR. HIV-1 protease inhibitors. Clin Infect Dis 2000, 30 Suppl 2: S160-70. http://amedeo.com/lit.php?id=10860901
25. Eron J, Yeni P, Gather J, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomized non-inferiority trial. Lancet 2006; 368:476-482. http://amedeo.com/lit.php?id=16890834
26. Friend J, Parkin N, Liegler T, et al. Isolated lopinavir resistance after virological rebound of a ritonavir/lopinavir-based regimen. AIDS 2004, 18:1965-6.
27. Gatell JM, Branco T, Sasset L, et al. Efficacy and safety of atazanavir (ATV) based HAART in virologically suppressed subjects switched from lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) treatment. Abstract THPE0123, XVI IAC 2006, Toronto.
28. Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. AIDS 2004, 18:1529-37. http://amedeo.com/lit.php?id=15238771
29. Ghosn J, Lamotte C, Ait-Mohand H, et al. Efficacy of a twice-daily antiretroviral regimen containing 100 mg ritonavir/400 mg indinavir in HIV-infected patients. AIDS 2003, 17:209-14. http://amedeo.com/lit.php?id=12545081
30. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med 1997, 337: 734-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9287228
31. Haas DW, Arathoon E, Thompson MA, et al. Comparative studies of two-times-daily versus three-times-daily indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. AIDS 2000, 14: 1973-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10997402
32. Haerter G, Manfras BJ, Mueller M, et al. Regression of lipodystrophy in HIV-infected patients under therapy with the new protease inhibitor atazanavir. AIDS 2004, 18:952-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15060446
33. Hall D, McCallister S, Neubacher D, et al. Characterisation of treatment-emergent resistance mutations in two Phase II studies of tipravanir. Antiviral Therapy 8: S16, 2003.
34. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. ACTG 320. N Engl J Med 1997, 337:725-33. http://amedeo.com/lit.php?id=9287227
35. Hammer SM, Vaida F, Bennett KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. JAMA 2002;288:169-80. http://amedeo.com/lit.php?id=12095381
36. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA. 2006;296:827-843. http://amedeo.com/lit.php?id=17016878
37. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the RESIST studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. Lancet 2006, 368:466-475. http://amedeo.com/lit.php?id=16890833
38. Jemsek JG, Arathoon E, Arlotti M, et al. Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral-naive HIV-infected patients. CID 2006, 42:273-80. http://amedeo.com/lit.php?id= 16355341
39. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. AIDS 2006, 20:711-718. http://amedeo.com/lit.php?id=16514301
40. Johnson MA, Gathe JC Jr, Podzamczer D, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. J AIDS 2006, 43:153-60. http://amedeo.com/lit.php?id=16951643
41. Kagan RM, Shenderovich M, Ramnarayan K, Heseltine PNR. Emergence of a novel lopinavir resistance mutation at codon 47 correlates with ARV utilization. Antivir Ther 2003, 8:S54.
42. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in protease inhibitor-experienced HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir therapy. Antiviral Therapy 2002, 7:165-174. http://amedeo.com/lit.php?id=12487383
43. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:654-60. http://amedeo.com/lit.php?id=9056009
44. King NM, Prabu-Jeyabalan M, Nalivaika EA, et al. Structural and thermodynamic basis for the binding of TMC114, a next-generation human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. J Virol 2004, 78:12012-21. http://amedeo.com/lit.php?id=15479840
45. Koh Y, Nakata H, Maeda K, et al. Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant HIV in vitro. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3123-3129. http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/47/10/3123
46. Kurowski M, Kaeser B, Sawyer A, Popescu M, Mrozikiewicz A. Low-dose ritonavir moderately enhances nelfinavir exposure. Clin Pharmacol Ther 2002, 72:123-32. http://amedeo.com/lit.php?id=12189359
47. Lallemand F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozenbaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving HAART combinations with and without protease inhibitors. J AIDS 2002, 30: 187-90. http://amedeo.com/lit.php?id=12045681
48. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS 2000, 14:1943-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10997398
49. Lawrence J, Schapiro J, Winters M, et al. Clinical resistance patterns and responses to two sequential protease inhibitor regimens in saquinavir and reverse transcriptase inhibitor experienced persons. J Inf Dis 1999, 179:1356-1364. http://amedeo.com/lit.php?id=10228055
50. Lazzarin A, Queiroz-Telles F, Frank I, et al. TMC114 provides durable viral load suppression in treatment-experienced patients: POWER 1 and 2 combined week 48 analysis. TUAB0104, XVI IAC 2006, Toronto.
51. Le Tiec C, Barrail A, Goujard C, Taburet AM. Clinical pharmacokinetics and summary of efficacy and tolerability of atazanavir. Clin Pharmacokinet 2005, 44:1035-50. http://amedeo.com/lit.php?id=16176117
52. MacManus S, Yates PJ, Elston RC, et al. GW433908/ritonavir once daily in antiretroviral therapy-naive HIV-infected patients: absence of protease resistance at 48 weeks. AIDS 2004, 18:651-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15090770

53. Malan N, Krantz E, David N, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based therapy in antiretroviral naive HIV-1 subjects, both with and without ritonavir: 48-week results from AI424-089. Abstract 107 LB, 13th CROI 2006, Denver.

54. Matheron S, Descamps D, Boue F, et al. Triple nucleoside combination zidovudine/lamivudine/abacavir versus zidovudine/lamivudine/nelfinavir as first-line therapy in HIV-1-infected adults: a randomized trial. Antivir Ther 2003, 8:163-71. http://amedeo.com/lit.php?id=12741629

55. McCallister S, Valdez H, Curry K, et al. A 14-day dose-response study of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of the nonpeptidic protease inhibitor tipranavir in treatment-naive HIV-1-infected patients. J AIDS 2004, 35:376-82. http://amedeo.com/lit.php?id=15097154

56. Meraviglia P Angeli E, Del Sorbo F, et al. Risk factors for indinavir-related renal colic in HIV patients: predictive value of indinavir dose/body mass index. AIDS 2002, 16:2089-2093. http://amedeo.com/lit.php?id=12370513

57. Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 23: 128-37. http://amedeo.com/lit.php?id=10737427

58. Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. Drugs 2003, 63:2555-74. http://amedeo.com/lit.php?id=14636077

59. Noor MA, Parker RA, O'mara E, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. AIDS 2004, 18:2137-2144. http://amedeo.com/lit.php?id=15577646

60. Plosker GL, Scott LJ. Saquinavir: a review of its use in boosted regimens for treating HIV infection. Drugs 2003, 63:1299-324. http://amedeo.com/lit.php?id=12790697

61. Podzamczer D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). Antivir Ther 2002, 7:81-90. http://amedeo.com/lit.php?id=12212928

62. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, et al. A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: ACTG 5142. Abstract THLB0204, XVI IAC 2006, Toronto.

63. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003, 349: 2293-303. http://amedeo.com/lit.php?id=14668455

64. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients. J AIDS 2004, 35:22-32. **Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.**http://amedeo.com/lit.php?id=14707788

65. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. J Infect Dis 2005, 192:1381-6. http://amedeo.com/lit.php?id=16170755

66. Saag M, Falcon R, Lefebvre E. Efficacy and safety results of darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: POWER 3. Abstract 957, 44th IDSA 2006, Toronto.

67. Saag MS, Tebas P, Sension M, et al. Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). AIDS 2001, 15:1971-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11600825

68. Sanne I, Piliero P, Squires K, et al. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. J AIDS 2003, 32:18-29. http://amedeo.com/lit.php?id=12514410

69. Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. AIDS 2003, 17:1258-61. http://amedeo.com/lit.php?id=12819531

70. Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing HAART. AIDS 2001, 15: 1019-23. http://amedeo.com/lit.php?id=11399984

71. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003, 349: 2304-15. http://amedeo.com/lit.php?id=14668456

72. Sham HL, Kempf DJ, Molla A, et al. ABT-378, a highly potent inhibitor of the HIV protease. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:3218-24. http://amedeo.com/lit.php?id=9835517

73. Slim J, Avihingsanon A, Ruxrungtham K, Schutz M, Walmsley S. Saquinavir/r bid vs lopinavir/r bid plus emtricitabine/tenofovir qd in ARV-naive HIV-infected patients: the GEMINI study. Abstract PL2.5. 8th ICDTHI 2006, Glasgow.

74. Smith K, Weinberg W, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of once-daily boosted fosamprenavir or atazanavir with tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive HIV-1 infected patients: 24-week results from COL103952 (ALERT). Abstract H-1670, 46th ICAAC 2006, San Francisco.

75. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. J AIDS 2004, 36: 1011-1019. http://amedeo.com/lit.php?id=15247553

76. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. JAMA 2001, 285: 1155-1163. http://amedeo.com/lit.php?id=11231744

77. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med 1999, 341:1865-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10601505

78. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.

79. Stellbrink HJ, van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). AIDS 2002, 16:1479-87. http:// amedeo.com/lit.php?id=12131185

80. Van der Valk, Reiss P. Lipid profiles associated with antiretroviral drug choices. Curr Opin Infect Dis 2003, 16: 19-23. http://amedeo.com/lit.php?id=12821825

81. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Hoetelmans RM, et al. The steady-state plasma pharmacokinetics of indinavir alone and in combination with a low dose of ritonavir in twice daily dosing regimens in HIV-1-infected individuals. AIDS 1999, 13: F95-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10513637

82. Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. AIDS 2003, 17:987-99. http://amedeo.com/lit.php?id=12700448

83. Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, et al. First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. HIV Med 2002, 3:277-282. http://amedeo.com/lit.php?id=12444946

84. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346:2039-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12087139

85. Wood R, Phanuphak P, Cahn P, et al. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. J AIDS 2004, 36:684-692. http://amedeo.com/lit.php?id=15167287

Entry-Inhibitoren

Bei dem Eintritt von HIV in die CD4-Zelle gibt es drei Schlüssel-Stellen:

1. Die Bindung von HIV an den CD4-Rezeptor
2. Die Bindung an Korezeptoren und schließlich
3. Die Fusion von Virus und Zelle

Jeder Schritt des Eintritts von HIV kann theoretisch inhibiert werden. Alle drei Wirkstoffklassen, Attachment-Inhibitoren, Korezeptor-Antagonisten und Fusionsinhibitoren (FIs), werden zum jetzigen Zeitpunkt als Entry-Inhibitoren zusammengefasst (siehe das folgende Kapitel). Fuzeon® ist bislang die einzige zugelassene Substanz dieser Klasse.

T-20 (Enfuvirtide, Fuzeon®) ist unter den FIs der Prototyp. Seit Mai 2003 ist es in Europa bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahre zugelassen. Es ist zu wünschen, dass die Patienten weiter in Studien behandelt werden, damit die klinischen Erfahrungen zu dieser noch jungen Substanz zusammengetragen werden. Als relativ großes Peptid (36 Aminosäuren) muss es subkutan injiziert werden (Review: Oldfield 2005). T-20 bindet an eine Intermediärstruktur des HIV-Proteins gp41, die bei der Fusion von HIV mit der Zielzelle entsteht. In frühen Studien zur intravenösen Monotherapie fiel die Viruslast dosisabhängig um 1,6 bis 2 Logstufen (Kilby 1998+2002). In ersten Studien zur subkutanen Gabe zeigte sich ein Effekt bis zu 48 Wochen; es wurde jedoch offensichtlich, dass vor allem jene Patienten profitierten, bei denen zusätzlich noch neue antiretrovirale Substanzen eingeführt wurden (Lalezari 2000+2002).

Zwei Phase III-Studien sorgten für die Zulassung. In TORO-1 („T-20 vs. Optimized Regimen Only“) wurden 491 intensiv vorbehandelte Patienten aus Nord- und Südamerika mit meist multiresistenten Viren aufgenommen, in TORO-2 waren es 504 Patienten aus Europa und Australien. Die Patienten erhielten jeweils zu einer optimierten HAART entweder täglich 2 x 90 mg T-20 subkutan oder nicht (Lalezari 2003, Lazzarin 2003). In TORO-1 sank die Viruslast durch T-20 nach 48 Wochen im Mittel um 0,94 Logstufen, in TORO-2 waren es 0,78 (Nelson 2005). Einen deutlichen Benefit zeigte T-20 in Kombination mit neuen PIs wie Tipranavir und Darunavir. Die Ansprechraten dieser Substanzen werden durch T-20 erheblich verbessert (Youle 2006). In ersten Studien mit dem CCR5-Antagonisten Maraviroc war dies allerdings nicht der Fall (Nelson 2007, Lalezari 2007).

Der Erfolg einer T-20-Therapie sollte früh kontrolliert werden. Patienten, bei denen nach 8-12 Wochen nicht wenigstens ein Abfall von einer Logstufe zu beobachten ist, profitieren nicht (Raffi 2006) - sie können sich die zwei Injektionen pro Tag sparen. Die doppelte Dosis nur einmal am Tag zu injizieren, ist übrigens nicht zu empfehlen: Zwar haben 1 x 180 mg die gleiche Bioäquivalenz (gemessen an der AUC) wie die Standarddosis von 2 x 90 mg, doch gab es kürzlich in einer Studie doch einen Trend zuungunsten des 180 mg-Armes hinsichtlich der Viruslast-Absenkung, wohl aufgrund niedrigerer Talspiegel (Thompson 2006).

Unerwartet war in den TORO-Studien unter T-20 die Häufung von Lymphadenopathien und bakteriellen Pneumonien (6,7 vs. 0,6/100 Patientenjahre) (Trottier 2005). Auch gab es mehr Septikämien, wenngleich der Unterschied auch nicht signifikant war. Die Ursache für die vermehrte Rate von Infektionen ist bislang un-

klar, vermutet wird eine Bindung von T-20 an Granulozyten. Wesentliche Nebenwirkungen bleiben die fast obligaten (98 % in TORO-1/2) lokalen Hautreaktionen an den Einstichstellen. Sie können sehr schmerzhaft sein und führen mitunter zum Abbruch der Therapie, in den TORO-Studien in 4,4 % der Fälle. Im klinischen Alltag wird die Therapie nach unseren Erfahrungen wegen der Hautprobleme über kurz oder lang viel häufiger abgebrochen. Viele Patienten weigern sich nach einer gewissen Zeit, mit T-20 fortzufahren oder eine unterbrochene Behandlung wieder zu beginnen. Zu den Möglichkeiten, etwas gegen die Lokalreaktionen zu tun (siehe Nebenwirkungen, Seite 265). Möglicherweise werden sie auch durch ein Bioinjektionssystem reduziert, bei dem T-20 in die Haut gepresst wird (Harris 2006).

Resistenzen unter T-20 treten relativ schnell auf, scheinen aber die virale Fitness zu reduzieren (Lu 2002, Menzo 2004). Entgegen früherer Vermutungen spielt weniger der Rezeptor-Tropismus des Virus eine Rolle. Vielmehr scheinen Veränderungen einer kurzen Sequenz im gp41-Gen eine reduzierte Empfindlichkeit zu induzieren. Es reichen offenbar Punktmutationen (Mink 2005, Melby 2006). Gegen herkömmliche HAART (NRTIs, NNRTIs, PIs) resistente Viren sind hingegen empfindlich (Greenberg 2003). Da T-20 ein relativ großes Peptid ist, werden Antikörper gebildet. Diese beeinträchtigen die Wirkung jedoch nicht (Walmsley 2003). Etwas beunruhigend ist indes die Tatsache, dass in einer großen TDM-Studie individuell große Schwankungen und meist recht niedrige Spiegel gemessen wurden (Stocker 2006).

Fazit: Patienten, deren Viruslast gut supprimiert ist oder die noch Optionen bei der „klassischen“ HAART haben, brauchen kein T-20. Im Salvagebereich kann es dagegen wertvoll sein, obgleich durch CCR5-Antagonisten und Integrasehemmer der ohnehin schon recht kleine Markt für T-20 noch kleiner werden wird. Ob es außerhalb des Salvagebereichs Sinn macht, zum Beispiel um die Potenz einer HAART zu verstärken oder gar latente Reservoire zu leeren, ist derzeit unklar und momentan eher von akademischem Interesse (Lehrman 2005, Molby 2006).

Ein wichtiger Punkt bleibt der Preis von T-20. Aufgrund des aufwendigen Herstellungsprozesses – der Firma zufolge handelt es sich um eine der kompliziertesten Substanzen, die der Konzern je hergestellt hat – verdoppelt sich der Preis für die HAART. Dies wird sich wohl auch nicht ändern, wenn eine verbesserte Galenik kommt – derzeit wird an einer verbesserten Formulierung (wohl keine Pegylierung) von T-20 gearbeitet, die möglicherweise eine wöchentliche Gabe erlauben könnte.

Literatur zu T-20

1. Greenberg ML, Melby T, Sista P, et al. Baseline and on-treatment susceptibility to enfuvirtide seen in TORO 1 and 2 to 24 weeks. Abstract 141, 10th CROI 2003, Boston.
2. Harris M, Joy R, Larsen G, et al. Enfuvirtide plasma levels and injection site reactions using a needle-free gas-powered injection system (Biojector). AIDS 2006, 20:719-23. http://amedeo.com/lit.php?id=16514302
3. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the RESIST studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. Lancet 2006, 368:466-475. http://amedeo.com/lit.php?id=16890833
4. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. Nat Med 1998, 4:1302-1307. http://amedeo.com/lit.php?id=9809555
5. Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18:685-93. http://amedeo.com/lit.php?id=12167274
6. Lalezari J, Cohen C, Eron J, and the T20-205 study group. Forty eight week analysis of patients receiving T-20 as a component of multidrug salvage therapy. Abstract LbPp116, XIII Int AIDS Conf 2000, Durban, South Africa.
7. Lalezari J, DeJesus E, Northfelt D, et al. A week 48 assessment of a randomized, controlled, open-label phase II trial (T20-206) evaluating 3 doses of T-20 in PI-experienced, NNRTI-naïve patients infected with HIV-1. Abstract 418, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
8. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. N Engl J Med 2003, 348:2175-85. http://amedeo.com/lit.php?id=12637625
9. Lalezari J, Godrich J, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b/3 study in the US and Canada. Abstract 104LB, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30635.htm

10. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med 2003, 348:2186-95. http://amedeo.com/lit.php?id=12773645
11. Lazzarin A, Queiroz-Telles F, Frank I, et al. TMC114 provides durable viral load suppression in treatment-experienced patients: POWER 1 and 2 combined week 48 analysis. TUAB0104, XVI IAC 2006, Toronto.
12. Lehrman G, Hogue IB, Palmer S, et al. Depletion of latent HIV-1 infection in vivo: a proof-of-concept study. Lancet 2005; 366: 549-55. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16099290
13. Lu J, Sista P, Cammack N, Kuritzkes D, et al. Fitness of HIV-1 clinical isolates resistant to T-20 (enfuvirtide). Antiviral therapy 2002, 7:S56
14. Melby T, Sista P, DeMasi R, et al. Characterization of envelope glycoprotein gp41 genotype and phenotypic susceptibility to enfuvirtide at baseline and on treatment in the phase III clinical trials TORO-1 and TORO-2. AIDS Res Hum Retroviruses 2006; 22: 375-85. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16706613
15. Menzo S, Castagna A, Monachetti A, et al. Resistance and replicative capacity of HIV-1 strains selected in vivo by long-term enfuvirtide treatment. New Microbiol 2004, 27:51-61. http://amedeo.com/lit.php?id=15646065
16. Mink M, Mosier SM, Janumpalli S, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 gp41 amino acid substitutions selected during enfuvirtide treatment on gp41 binding and antiviral potency of enfuvirtide in vitro. J Virol 2005, 79:12447-54. http://amedeo.com/lit.php?id=16160172
17. Molto J, Ruiz L, Valle M, et al. Increased antiretroviral potency by the addition of enfuvirtide to a four-drug regimen in antiretroviral-naive, HIV-infected patients. Antivir Ther 2006; 11: 47-51. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16518959
18. Nelson M, Arasteh K, Clotet B, et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. J AIDS 2005, 40:404-12. http://amedeo.com/lit.php?id=16280694
19. Nelson M, Fätkenheuer G, Konourina I, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia and North America: 24 week results. Abstract 104aLB, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30636.htm
20. Oldfield V, Keating GM, Plosker G. Enfuvirtide: A Review of its Use in the Management of HIV Infection. Drugs 2005, 65:1139-60. http://amedeo.com/lit.php?id=15907147
21. Raffi F, Katlama C, Saag M, et al. Week-12 response to therapy as a predictor of week 24, 48, and 96 outcome in patients receiving the HIV fusion inhibitor enfuvirtide in the T-20 versus Optimized Regimen Only (TORO) trials. Clin Infect Dis 2006; 42: 870-7. Epub 2006 Feb 1. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16477567
22. Stocker H, Kloft C, Plock N, et al. Pharmacokinetics of enfuvirtide in patients treated in typical routine clinical settings. Antimicrob Agents Chemother 2006, 50:667-73. http://amedeo.com/lit.php?id=16436725
23. Thompson M, DeJesus E, Richmond G, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of once-daily versus twice-daily dosing with enfuvirtide in HIV-infected subjects. AIDS 2006, 20:397-404. http://amedeo.com/lit.php?id=16439873
24. Trottier B, Walmsley S, Reynes J, et al. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. JAIDS 2005, 40:413-21. http://amedeo.com/lit.php?id=16280695
25. Walmsley S, Henry K, Katlama C, et al. Lack of influence of gp41 antibodies that cross-react with enfuvirtide on the efficacy and safety of enfuvirtide in TORO 1 and TORO 2 Phase III trials. Abstract 558, 10th CROI 2003, Boston.
26. Youle M, Staszweski S, Clotet B, et al. Concomitant use of an active boosted protease inhibitor with enfuvirtide in treatment-experienced, HIV-infected individuals: recent data and consensus recommendations. HIV Clin Trials 2006; 7: 86-96. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16798623

3. ART 2007/2008: Hinterm Horizont geht's weiter

Christian Hoffmann

Trotz aller Fortschritte wächst der Bedarf an neuen Medikamenten. Dies gilt nicht nur für Patienten mit multiresistenten Viren, die auf neue Optionen warten, sondern für alle Patienten mit HIV. Weil eine Eradikation nicht in Aussicht ist, sind bei einer jahrzehntelangen Therapie erhebliche Probleme mit Compliance und Langzeittoxizitäten zu erwarten. Es müssen daher neue Medikamente entwickelt werden, die weniger toxisch und einfacher einzunehmen sind. Um dem Fernziel Eradikation näher zu kommen, sollten neue Substanzen möglichst potenter sein als die heutigen. Es folgt – ohne Gewähr auf Vollständigkeit – eine Übersicht über die Substanzen, die nach dem heutigen Stand (Anfang 2007) das meiste versprechen.

Alte Medikamente in neuem Gewand

Einige der derzeit bereits verfügbaren Substanzen werden weiter entwickelt. Wichtigste Ziele: Pillen reduzieren, Einnahme erleichtern. Mit Invirase 500®, Truvada® und Kivexa® fanden zuletzt gleich drei solcher Präparate auf den Markt, Atripla® steht vor der Tür. Weitere Verbesserungen sind in der Entwicklung.

Atripla® ist die Kombination aus Tenofovir+FTC (Truvada®) und Efavirenz (Sustiva®). Dieses Präparat ist insofern einmalig, als das sich erstmals in der Geschichte der HIV-Medizin Firmen zusammen taten, um eine Kombinationstablette zu schaffen: Von Gilead kommen TDF+FTC, BMS steuert Efavirenz bei. Atripla® ist rational gesehen sicherlich keine Sensation (schließlich sind Truvada® und Sustiva® zusammen auch nur zwei Tabletten), ist aber psychologisch für Patienten und Behandler wichtig. Eine Pille pro Tag ist eine komplette, gut wirksame Therapie! So manchem Routinier, der die Anfangszeiten von HAART mit drei Mal täglich sechs Tabletten und mehr erlebt hat, wird da warm ums Herz. Die Produktion einer Mischung war nicht ganz einfach, so dass man sich zu einer Zweischichten-Filmtablette entschied, bei denen beide Präparate – Truvada® und Sustiva® – schlicht zusammengepresst werden. Die Bioequivalenz mit den Einzelsubstanzen ist gezeigt worden (Mathias 2006). Im Juli 2006 wurde Atripla® von der FDA zugelassen. In Europa wird erst Ende 2007 mit der Einführung gerechnet, da die Hersteller sich noch mit MSD einigen müssen, das in einigen Ländern die Rechte an Efavirenz unter dem Namen Stocrin® besitzt.

Nelfinavir (Viracept®) 625 mg wurde im April 2003 in den USA als neue Galenik zugelassen. Sie reduziert die Nelfinavir-Gabe auf 2 x 2 Tabletten täglich. In einer Studie erwies sich die neue Galenik als verträglicher, vor allem hinsichtlich gastrointestinaler Nebenwirkungen – und das, obwohl die Plasmaspiegel um rund 30 % höher lagen als bei der herkömmlichen Nelfinavir-Galenik (Johnson 2003, Kaeser 2003). In Europa, wo Nelfinavir von Roche statt von Pfizer hergestellt und verkauft wird, wird die 625 mg Tablette bis auf weiteres nicht erhältlich sein.

Zerit® PRC (PRC = "prolonged release capsule" oder XR = "extended release") ist eine verkapselte Formulierung von D4T (Baril 2002), die im Oktober 2002 in Europa zugelassen wurde, jedoch nie auf den Markt kam bzw. kommen wird. D4T ist

wohl zu „out". Stattdessen wird versucht, D4T durch Veränderungen der Molekülstruktur zu verbessern (Haraguchi 2003, Dutschman 2004).

Viramune® Extended-Release ist eine Verbesserung der herkömmlichen Nevirapin-Formulierung. Sie soll die einmal tägliche Gabe von Nevirapin in einer Tablette ermöglichen. Derzeit führt Boehringer dazu Studien durch, Daten sind noch nicht veröffentlicht worden.

Norvir®-Tabletten sind, wie eine erste Studie an gesunden Probanden zeigte, wohl den bisherigen Kapseln bioäquivalent (Cai 2007). Sofern sich dies an größeren Patientenzahlen bestätigt und die Firma Abbott am Ball bleibt, könnte die lästige Kühlung von Ritonavir endlich überflüssig werden.

Generika-Kombinationen sind gar nicht so schwer herzustellen, wie die Erfahrungen aus Afrika, Indien oder Thailand zeigen. Meist konnte die Bioequivalenz gezeigt werden (Laurent 2004). Fixe Kombinationen wie Triomune von Cipla (D4T+3TC+Nevirapin), GPO-vir von GPO (D4T+3TC+Nevirapin) oder Zidovex-LN von Imunus (AZT+3TC+Nevirapin) sind nur einige Beispiele. Diese Präparate spielen in den Industrieländern keine Rolle. Da aber für viele Substanzen demnächst die Patente auslaufen, wird sich hier einiges tun.

Literatur zu neuen Formulierungen und zu Kombinationspräparaten

1. Baril JG, Pollard RB, Raffi FM, et al. Stavudine extended/prolonged release (XR/PRC) vs. stavudine immediate release in combination with lamivudine and efavirenz: 48 week efficacy and safety. Abstract LbPeB9014, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
2. Cai Y, Klein C, Roggatz U, et al. Bioequivalence of pilot tablet formulations of ritonavir to the marketed soft gel capsule at a dose of 100 mg. Abstract 52LB, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30518.htm
3. Dutschman GE, Grill SP, Gullen EA, et al. Novel 4'-substituted stavudine analog with improved anti-HIV activity and decreased cytotoxicity. Antimicrob Agents Chemother 2004, 48:1640-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15105115
4. Haraguchi K, Takeda S, Tanaka H, et al. Synthesis of a highly active new anti-HIV agent 2',3'-didehydro-3'-deoxy-4'-ethynylthymidine. Bioorg Med Chem Lett 2003, 13:3775-7. http://amedeo.com/lit.php?id=14552777
5. Johnson M, Nieto-Cisneros L, Horban A, et al. Viracept (Nelfinavir) 625 mg film-coated tablets: investigation of safety and gastrointestinal tolerability of this new formulation in comparison with 250 mg film-coated tablets (Viracept) in HIV patients. Abstract 548, 2nd IAS 2003, Paris.
6. Kaeser B, Akintola DJ, Saifulanwar A, et al. Improved gastrointestinal tolerability of Roche nelfinavir 625 mg film-coated tablets. Abstract 6.4, 4th Int Worksh Clin Pharma HIV Ther 2003, Cannes.
7. Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. Lancet 2004, 364:29-34. http://amedeo.com/lit.php?id=15234853
8. Mathias A, Plummer A, Skillington J, et al. Bioequivalence of the coformulation of efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF. Abstract TUE0098, XVI IAC 2006, Toronto.

Neue Nukleosidanaloga

Nach dem Ende von DAPD und Dexelvucitabine (Reverset) gibt es in dieser Wirkstoffklasse momentan nicht mehr viele Substanzen, die realistische Chancen haben. Keine ist in der Entwicklung zurzeit weiter als in Phase IIa – es scheint schwierig zu sein, NRTIs zu finden, die bei fehlender mitochondrialer Toxizität eine Wirkung gegen resistente Viren haben.

Apricitabine (AVX-754, früher SPD-754) ist ein heterozyklisches Cytidin-Analogon, das Anfang 2005 von Shire Biochem an die australische Firma Avexa verkauft wurde. In vitro behält Apricitabine, das chemisch 3TC ähnelt, seine Wirksamkeit gegenüber einem breiten Spektrum von TAMs. Sogar bis zu 5 NRTI-Mutationen können die Effektivität nicht wesentlich beeinträchtigen (Bethell 2005, Gu 2006). In einer plazebokontrollierten Studie sank die Viruslast unter zehntägiger Monotherapie um 1,2-1,4 Logstufen – für ein NRTI eine gute Wirkung (Cahn 2006). Apricitabine wurde bislang gut vertragen und ist gut oral bioverfügbar (Francis 2003). Was ist mit Langzeittoxizitäten? In Affen zeigten sich nach einer

Exposition von 52 Wochen geringe Hautprobleme, meist eine Hyperpigmentation. Apricitabine war damit wesentlich geringer toxisch als sein Razemat BCH-10652, unter dem Affen an einer schweren, degenerativen Dermatopathie erkrankten (Locas 2004). Durch 3TC und FTC sinken die intrazellulären Spiegel von Apricitabine, die Kombination mit anderen Cytidin-Analoga ist daher problematisch. Die Firma Avexa plant derzeit Phase-IIb-Studien. Man hat sich vorgenommen, mit Apricitabine bis zum Jahr 2009 auf den Markt zu kommen.

Dioxolanthymidin (DOT) ist ein neues Thymidin-Analogon – in dieser Untergruppe eine der wenigen neuen Substanzen. In präklinischen Versuchen sah Dioxolane relativ gut aus (Chung 2005, Liang 2006) – nun müssen klinische Studien zeigen, was mit DOT möglich ist. Phase-I-Studien sind im Gange.

Elvucitabine (oder ACH-126,443) ist ein Cytidinanalogon der Firma Achillion Pharmaceuticals. Es ist ein Enantiomer von Dexelvucitabine (Reverset) mit dem chemischen Namen beta-L-D4FC und besitzt eine Wirksamkeit gegen HIV und HBV. In vitro-Studien zeigten eine Wirksamkeit gegen zahlreiche NRTI-Resistenzen, es werden Viren mit spezifischen Resistenzen wie M184I oder die bislang ganz unbekannte Mutante D237E selektiert (Fabrycki 2003). Interessant ist die extrem lange Halbwertszeit von 150 Stunden (Dunkle 2001, Colucci 2005). Derzeit laufen Phase II-Studien bei HIV und HBV. Bei HIV-Patienten mit der M184V-Mutation zeigte sich in einer doppelblinden Studie ein Abfall der Viruslast um 0,7-0,8 Logstufen nach 28 Tagen. Die Studie wurde allerdings abgebrochen, da unter 100 mg Elvucitabine bei 6/56 Patienten Leukopenien auftraten (Dunkle 2003). Einige Patienten entwickelten außerdem Hautausschläge. Pankreatitiden wie unter Dexelvucitabine scheinen dagegen nicht aufzutreten. In vitro ist die mitochondriale Toxizität geringer als unter Dexelvucitabine, allerdings möglicherweise auch die Bindungsaffinität zur Reversen Transkriptase resistenter Viren (Murakami 2004). Geht die bessere Verträglichkeit auf Kosten der Wirkung? Im Moment laufen Studien mit niedrigen Dosen (10 mg) an Patienten mit der M184V-Mutation.

Fosalvudine ist ein NRTI der Firma Heidelberg Pharma, der aus einer an ein Trägermolekül gekoppelten Zwischenstufe (= „Enhanced Pro-Drug-Prinzip“) des Fluorothymidins Alovudine besteht. Erst nach enzymatischer Spaltung im Gewebe wird der aktive Teil freigesetzt. Man erhofft sich, dass die bei Fluorothymidinen üblichen Toxizitäten so reduziert werden. Derzeit ist Fosalvudine in Phase I/II-Studien.

Fozivudine ist ein ebenfalls nach dem "Enhanced Pro-Drug-Prinzip“ von Heidelberg Pharma entwickeltes AZT. In Phase-I/II-Studien (Bogner 1997, Girard 2000) war Fozivudine gut verträglich, allerdings nur moderat virologisch wirksam – nach 4 Wochen wurde ein Viruslastabfall in der höchsten Dosis von knapp 0,7 Logstufen erreicht (Girard 2000). Nach Firmenangaben ist man auf derzeit auf Partnersuche, um Phase-IIb- und -III-Studien angehen zu können.

KP-1461 von Koronis ist eine orale Vorstufe von KP-1212, einem NRTI, das offenbar bei zahlreichen NRTI-Resistenzen effektiv bleibt. Der Wirkmechanismus (selektive virale Mutagenese) unterscheidet sich von klassischen NRTIs, die einen Kettenabbruch induzieren (Harris 2005). Es gibt keine Kreuzresistenzen zu anderen NRTIs und wohl auch keine mitochondriale Toxizität. In Phase Ia-Studien wurde diese spannende Substanz von gesunden Probanden gut vertragen, Ende 2006 wurde eine erste Phase-Ib-Studie an HIV-infizierten Patienten abgeschlossen.

MIV-210 ist eine Vorstufe des Guanosinalogons FLG von Medivir, das auch eine HBV-Wirkung hat und in vitro gegen diverse NRTI-Resistenzen (multiple TAMs, aber auch T69-Insertionen) seine Wirkung behält (Zhang 2002). 2003 wurde eine Kollaboration von Medivir mit GSK vereinbart, von der sich GSK inzwischen jedoch wieder zurückzog – die Entwicklung von MIV-210 soll trotzdem weiter gehen. Im September 2005 begann eine Phase IIa-Studie bei HIV-infizierten Patienten. Da ähnliche (fluorierte) Substanzen wie Lodenosin vor allem hepatotoxisch waren, liegt ein Hauptaugenmerk zunächst auf der Verträglichkeit.

Phosphazid (Nicavir) ist ein in Russland entwickeltes (und inzwischen dort vermarktetes) Nukleosidanalogon, das AZT sehr ähnlich ist. Nach 12 Wochen Monotherapie mit 400 mg Phosphazid sank die Viruslast im Median um 0,7 Logstufen. Da Phosphazid eine Prodrug von AZT ist, ist ein zusätzlicher Aktivierungsschritt notwendig. Die D67N-Mutation scheint die Wirksamkeit zu reduzieren (Machado 1999). Weitere Studien zeigten die Wirksamkeit in Kombination mit DDI und Nevirapin (Kravtchenko 2000) bzw. Saquinavir (Sitdykova 2003). Es fällt allerdings schwer, einen Vorteil gegenüber AZT zu entdecken – eine vermutete bessere Verträglichkeit ist bislang nicht erwiesen.

Racivir ist ein Cytidin-Analogon der Firma Pharmasset. Die Substanz ist eine Mischung aus FTC und seinem Enantiomer. Für beide Enantiomere exististieren möglicherweise unterschiedliche Resistenzpfade, wodurch theoretisch die Resistenzbildung erschwert sein könnte (Hurwitz 2005). Kombiniert mit D4T und Efavirenz zeigte sich ein guter antiviraler Effekt nach zwei Wochen (Herzmann 2005). Eine doppelblind randomisierte Studie an 42 Patienten mit der M184V-Mutation zeigte nach 28 Tagen noch eine Wirkung von 0,4 Logstufen (Cahn 2007).

Stampidin ist ein Nukleosidanalogon, das von der amerikanischen Firma Parker Hughes Institute entwickelt wurde. Es ähnelt D4T und soll in vitro angeblich rund 100-fach effektiver sein als AZT (Uckun 2002). Zusätzlich besteht eine Wirksamkeit gegen HIV-Mutanten mit bis zu 5 TAMs (Uckun 2006). Auch als potentielles Mikrobizid käme es möglicherweise in Frage (D'Cruz 2004). Studien an HIV-Patienten sind schon länger angekündigt, Daten stehen noch aus.

Aus den Augen, aus dem Sinn – folgende NRTIs wurden wieder verworfen:

- Adefovir dipivoxil von Gilead, kaum Wirkung gegen HIV, Nephrotoxizität
- FddA (Lodenosin®) von Bioscience, 1999, Leber/Nierenschäden
- dOTC von Biochem Pharma, Toxizität in Affen
- Lobucavir von BMS, Kanzerogenität
- GS 7340 von Gilead, wohl wegen unbefriedigender klinischer Daten
- DAPD (Amdoxovir) von Gilead, Anfang 2004, Veränderungen an den Augenlinsen; wird möglicherweise doch weiter entwickelt (?)
- SPD-756 (BCH-13520) und SPD-761
- MIV-310 (Alovudin, FLT) von Boehringer, März 2005, enttäuschende Phase-II-Studie
- Dexelvucitabine (Reverset) von Incyte, 2006, Pankreatitiden

Literatur zu neuen NRTIs

1. Bethell RC, Lie YS, Parkin NT. In vitro activity of SPD754, a new deoxycytidine nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI), against 215 HIV-1 isolates resistant to other NRTIs. Antivir Chem Chemother 2005, 16:295-302. http://amedeo.com/lit.php?id=16245645
2. Bogner JR, Roecken M, Herrmann DB, Boerner D, Kaufmann B, Gurtler L, Plewig G, Goebel FD. Phase I/II trial with fozivudine tidoxil (BM 21.1290): a 7 day randomized, placebo-controlled dose-escalating trial. Antivir Ther 1997, 2:257-64. http://amedeo.com/lit.php?id=11327445
3. Cahn P, Cassetti I, Wood R, et al. Efficacy and tolerability of 10-day monotherapy with apricitabine in antiretroviral-naive, HIV-infected patients. AIDS 2006, 20:1261-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16816554
4. Cahn P, Sosa N, Wiznia A, et al. Racivir demonstrates safety and efficacy in patients harbouring HIV with the M184V mutation and > 3 TAM. Abstract 488, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30151.htm
5. Chung KC, Yadav V, Rapp K, Chong Y, Schinazi R. Dioxolane thymine nucleoside is active against a variety of NRTI-resistant mutants. Abstract 554, 12th CROI 2005, Boston.
6. Colucci P, Pottage J, Robison H, et al. The different clinical pharmacology of elvucitabine (beta-L-Fd4C) enables the drug to be given in a safe and effective manner with innovative drug dosing. Abstract LB-27, 45th ICAAC 2005, Washington.
7. D'Cruz OJ, Uckun FM. Stampidine is a potential nonspermicidal broad-spectrum anti-HIV microbicide. Fertil Steril 2004, 1:831-41. http://amedeo.com/lit.php?id=15019817
8. Dunkle LM, Gathe JC, Pedevillano DE, et al. Elvucitabine: potent antiviral activity demonstrated in multidrug-resistant HIV infection. Antiviral Therapy 2003, 8:S5.
9. Dunkle LM, Oshana1 SC, Cheng YC, et al. ACH-126,443: a new nucleoside analog with potent activity against wild type and resistant HIV-1 and a promising pharmacokinetic and mitochondrial safety profile. Abstract 303, 8th CROI 2001, Chicago. http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/303.htm
10. Fabrycki J, Zhoa Y, Wearne J, et al. In vitro induction of HIV variants with reduced susceptibility to elvucitabine (ACH-126,443,beta-L-Fd4C). Antiviral Therapy 2003, 8:S8.
11. Francis RJ, Lanclos L, Shiveley L, Sawyer J. Pharmacokinetics of SPD-754, a new cytidine analog in healthy volunteers. Abstract 528, 2nd IAS 2003, Paris.
12. Girard PM, Pegram PS, Diquet B, et al. Phase II placebo-controlled trial of fozivudine tidoxil for HIV infection: pharmacokinetics, tolerability, and efficacy. J AIDS 2000, 23:227-35. http://amedeo.com/lit.php?id=10839658
13. Gu Z, Allard B, de Muys JM, et al. In vitro antiretroviral activity and in vitro toxicity profile of SPD754, a new deoxycytidine nucleoside reverse transcriptase inhibitor for treatment of human immunodeficiency virus infection. Antimicrob Agents Chemother 2006, 50:625-31. http://amedeo.com/lit.php?id=16436719
14. Harris KS, Brabant W, Styrchak S, Gall A, Daifuku R. KP-1212/1461, a nucleoside designed for the treatment of HIV by viral mutagenesis. Antiviral Res 2005, 67:1-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15890415
15. Herzmann C, Arasteh K, Murphy RL, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of (+/-)-beta-2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine with efavirenz and stavudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2005, 49:2828-33. http://amedeo.com/lit.php?id=15980356
16. Holdich T, Shiveley L, Sawyer J. Pharmacokinetics of single oral doses of apricitabine, a novel deoxycytidine analogue reverse transcriptase inhibitor, in healthy volunteers. Clin Drug Investig 2006, 26:279-86. http://amedeo.com/lit.php?id=17163261
17. Hurwitz SJ, Otto MJ, Schinazi RF. Comparative pharmacokinetics of Racivir, (+/-)-beta-2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine in rats, rabbits, dogs, monkeys and HIV-infected humans. Antivir Chem Chemother 2005, 16:117-27. http://amedeo.com/lit.php?id=15889534
18. Katlama C, Ghosn J, Tubiana R, et al. MIV-310 reduces HIV viral load in patients failing multiple antiretroviral therapy: results from a 4-week phase II study. AIDS 2004, 18:1299-304. http://amedeo.com/lit.php?id=15362662
19. Kim EY, Vrang L, Oberg B, Merigan TC. Anti-HIV type 1 activity of 3'-fluoro-3'-deoxythymidine for several different multidrug-resistant mutants. AIDS Res Hum Retroviruses 2001, 17:401-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11282008
20. Kravtchenko AV, Salamov GG, Serebrovskaya LV, et al. The first experience of HAART with phosphazid + didanosine + nevirapine in HIV-infected patients in Russia. Abstract 3, 5th Int Conf Drug Therapy 2000, Glasgow, Scotland.
21. Liang Y, Narayanasamy J, Schinazi RF, Chu CK. Phosphoramidate and phosphate prodrugs of (-)-beta-d-(2R,4R)-dioxolane-thymine: Synthesis, anti-HIV activity and stability studies. Bioorg Med Chem 2006, 14:2178-89. http://amedeo.com/lit.php?id=16314108
22. Locas C, Ching S, Damment S. Safety profile of SPD754 in cynomolgus monkeys treated for 52 weeks, Abstract 527, 11th CROI 2004, San Francisco. http://www.retroconference.org/2004/cd/Abstract/527.htm
23. Machado J, Tsoukas C, Salomon H, et al. Antiviral activity and resistance profile of phosphazid - a novel prodrug of AZT. Abstract 594, 6th CROI 1999, Chicago.
24. Murakami E, Ray AS, Schinazi RF, Anderson KS. Investigating the effects of stereochemistry on incorporation and removal of 5-fluorocytidine analogs by mitochondrial DNA polymerase gamma: comparison of D- and L-D4FC-TP. Antiviral Res 2004, 62:57-64. http://amedeo.com/lit.php?id=15026203
25. Murphy RL, Schürmann D, Kravec I, et al. Pharmacokinetics, safety and antiviral activity of the nucleoside reverset following single doses in HIV-1 infected patients. Abstract 545, 2nd IAS 2003, Paris.
26. Sitdykova YR, Serebrovskaya LV, Kravchenko AV. Immune reconstitution on treatment of HIV-infected patients with phosphazid, didanosine and saquinavir/ritonavir once daily in russia. Abstract 2.7/1. 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.
27. Uckun FM, Pendergrass S, Venkatachalam TK, Qazi S, Richman D. Stampidine is a potent inhibitor of zidovudine- and nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor-resistant primary clinical HIV type 1 isolates with thymidine analog mutations. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:3613-3616. http://amedeo.com/lit.php?id=12384373
28. Uckun FM, Venkatachalam TK, Qazi S. Potency of stampidine against multi-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistant human immunodeficiency viruses. Arzneimittelforschung 2006, 56:193-203. http://amedeo.com/lit.php?id=16570827
29. Zhang H, Öberg B, Harmenberg J, et al. Inhibition of multiple drug-resistant (MDR) HIV-1 by 3`-fluoro-2`,3``-dideoxyguanosine (FLG). Abstract H-182, 42nd ICAAC 2002, San Diego.

Neue NNRTIs

Wie bei anderen Wirkstoffklassen gilt das Motto: "Me-too"-Präparate werden nicht gebraucht. Viele wurden wieder verworfen – gerade für NNRTIs ist es ein steiniger Weg zur Zulassung. Seit Efavirenz 1998 hat es kein NNRTI mehr auf den Markt geschafft, obwohl angesichts zunehmender Resistenzen dringend Bedarf bestünde. Und zwar nicht nur für vorbehandelte Patienten: 2002 hatten fast 10 % aller Patienten in Europa mit akuter HIV-Infektion eine NNRTI-Resistenz (Wensing 2005). Wichtigstes Problem in der Entwicklung ist der Wirknachweis in Phase II/III-Studien. Das richtige Design ist die Hürde: Da der alleinige Ersatz eines NNRTIs in einem versagenden Regime ethisch nicht vertretbar ist, muss immer auch die übrige ART optimiert werden – mit oft so effektiven Optionen, dass die Wirkung des NNRTIs kaum noch erkennbar ist. Letztes Beispiel war Capravirin, das 2005 nach einer desaströsen Phase-II-Studie (Pesano 2005) eingestampft wurde.

Etravirin (TMC 125) von Tibotec ist am weitesten entwickelt. Als Diarylpyrimidin-(DAPY)-Analogon wirkt es gut gegen Wildtypen und gegen resistente Mutanten, vor allem gegen klassische NNRTI-Mutationen wie K103N. Die Resistenz-Barriere liegt höher als für andere NNRTIs, da Etravirin als DAPY-Analogon durch Konformationsänderungen flexibel an die Reverse Transkriptase von HIV-1 binden kann (Vingerhoets 2005). Mutationen an der Bindungsstelle des Enzyms können so der Bindung und damit der Wirkung weniger etwas anhaben (Das 2004).

In Phase I/II-Studien senkte Etravirin die Viruslast bei therapienaiven Patienten um beachtliche 2,0 Logstufen nach einer Woche (Gruzdev 2003), bei NNRTI-Mutationen waren es noch 0,9 Logstufen (Gazzard 2003, Sankatsing 2003). In C233, einer Phase II-Studie an 199 vorbehandelten Patienten mit NNRTI- und PI-Mutationen, lag die Viruslast nach 48 Wochen signifikant niedriger als unter Plazebo (Cohen 2006). Allerdings nahm die Wirkung mit zunehmenden NNRTI-Resistenzen ab: Bei einer Mutation waren es 1,38, bei mehr als zwei nur noch 0,54 Logstufen. Y181C zusammen mit Mutationen an den Codons 101, 179, 190, und 230 erhöhen in vitro die Resistenz gegenüber Etravirin (Vingerhoets 2006).

Eine weitere Phase II-Studie brachte einen ersten Rückschlag: in dieser wurde Etravirin gegen einen vom Behandler ausgewählten PI bei 116 Patienten mit NNRTI-Versagen verglichen. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da Etravirin signifikant unterlegen war (Woodfall 2006). Von Seiten Tibotecs wurde argumentiert, dass die Baseline-Resistenzen in dieser in Thailand und Südafrika durchgeführten Studie zahlreicher als erwartet gewesen wären. Derzeit wird Etravirin in einer Dosis von 800 mg (2 mal täglich 2 Tabletten zu je 200 mg) in Phase III-Studien (DUET) zusammen mit dem PI Darunavir untersucht. Diese Studie wird den wahren Wert der Substanz offenbaren.

Vertragen wurde Etravirin bislang gut, es ist allerdings mit Efavirenz- bzw. NNRTI-typischen Problemen (Schwindel, Ausschlag) zu rechnen. In C233 entwickelten immerhin 20 % einen Hautausschlag, einige Patienten mussten Etravirin abbrechen. Allerdings ist der Rash in den meisten Fällen mild. Relevante Interaktionen scheint es nicht zu geben, mit einer Ausnahme: so sinken die Etravirin-Spiegel signifikant, wenn es mit Tipranavir kombiniert wird (Kakuda 2006). Ein Expanded-Access-Programm läuft im Februar 2007 an.

Rilpivirin (TMC 278) tauchte erstmals im Februar 2005 auf. Die Substanz ist ebenfalls ein DAPY-NNRTI wie Etravirin (Janssen 2005). Rilpivirin wirkt gegen die meisten NNRTI-resistenten Viren. In drei Plazebo-kontrollierten Dosisfindungs-Studien (bis 150 mg über 14 Tage) wurde die Substanz gut toleriert (de Bethune 2005). Eine Phase IIa-Studie, in der therapienaive Patienten 7 Tage eine Monotherapie erhalten hatten, ergab einen mittleren Abfall der Viruslast von 1,2 Logstufen. Allerdings zeigte sich zwischen 25 und 150 mg keine dosisabhängige Wirkung (Goebel 2005). Wesentlicher Vorteil von Rilpivirin ist die sehr lange Halbwertszeit von 40 Stunden. Kombiniert mit Lopinavir, steigen die Spiegel deutlich (Hoetelmans 2005), es werden Dosisanpassungen notwendig werden.

In einer randomisierten Phase IIb–Studie erhielten 368 therapienaive Patienten 2 NRTIs plus jeweils verschiedene Dosen (25, 75, 150 mg) oder Efavirenz (Pozniak 2007). Verblindet waren nur die Rilpivirin-Dosen, nicht jedoch, ob Rilpivirin oder Efavirenz gegeben wurde; die NRTIs wurden zudem vom behandelnden Arzt ausgewählt. Die Wirkung war mit Efavirenz nach 48 Wochen vergleichbar, bei allerdings weniger ZNS-Nebenwirkungen und Lipiderhöhungen. Trotz des eher ungewöhnlichen Designs dieser Studie könnte Rilpivirin damit Efavirenz (und auch Etravirin) in Zukunft ernsthafte Konkurrenz machen. Mit der 75 mg-Dosis geht es nun weiter in Phase III-Studien.

GW5634 ist ein Benzophenon-NNRTI, der aus seinen Vorgängern GW8248 und GW8635 hervorgegangen ist, die beide schlecht oral bioverfügbar waren. GW5634 ist die Prodrug von GW8248, das im Labor gut wirksam gegen NNRTI-resistente Viren war (Freeman 2003, Romines 2003, Hazen 2003). Allerdings wurde mit Detektion erster Resistenzmutationen (V106I, P236L, E138K) deutlich, dass auch GW5634 nicht unverwundbar ist. In 2005 wurden erste in vivo Daten vorgestellt (Becker 2005). Bei 46 HIV-Patienten mit NNRTI-Mutationen sank die Viruslast nach 7 Tagen um 1,2-1,6 Logstufen, für einen NNRTI ein ordentliches Ergebnis.

BIRL355 BS ist ein Zweitgenerations-NNRTI von Boehringer. Er scheint ebenfalls eine breite Wirkung gegen resistente Viren zu haben (Coulombe 2005). Allerdings ist diese bei den Mutationen Y188L und Y181C/G190A begrenzt (Wardrop 2005). Pharmakokinetische Studien zeigten, dass wohl eine Boosterung mit Ritonavir nötig sein wird (Huang 2006). Eine Phase II-Studie ist für 2007 in Deutschland geplant, allerdings kursieren Gerüchte über einen Entwicklungsstop.

Calanolide A wird seit 1997 von Sarawak MediChem Pharmaceuticals entwickelt. Dieser NNRTI mit „natürlicher Herkunft“ – er wurde aus Pflanzen des malayischen Regenwalds extrahiert - scheint bei Y181C- und K103N-Mutationen wirksam zu sein (Quan 1999). Die Verträglichkeit ist gut (Creagh 2001), bei HIV-Infizierten sank die Viruslast nach 14 Tagen um 0,8 Logstufen (Sherer 2000). Phase II/III-Studien waren laut Firma 2005 geplant – seither hat man nichts mehr gehört. Die Zweifel wachsen, dass es weiter geht.

Das große NNRTI-Sterben – NNRTIs, deren Entwicklung eingestellt wurde:

- Atevirdine – Upjohn konzentrierte sich auf Delavirdin (ob das klug war?)
- DPC 083 (BMS-561390), Mai 2003, schlechte PK/Sicherheitsdaten
- DPC 961 – Selbstmordgedanken der Probanden, DPC 963
- Emivirin (MKC-442, Coactinon) – von Triangle bis 2002 ziemlich weit entwickelt, dann aber doch zu schwach

- GW420867X, GSK, klassisches Me-too-Präparat
- GW8248, GSK, zu schlechte Bioverfügbarkeit
- HBY-097, Hoechst-Bayer, ungünstige Nebenwirkungen
- Loviride, Janssen Pharmaceuticals, zu schwach in den (damals relativ weit fortgeschrittenen) klinischen Trials (CAESAR-Studie)
- MIV-150, Medivir/Chiron, zu schlechte Bioverfügbarkeit, wird noch als Mikrobizid weiter entwickelt
- PNU 142721, Pharmacia & Upjohn, Efavirenz zu ähnlich (Me-too)
- TMC 120 (Dapivirin), Tibotec, schlecht oral verfügbar
- Capravirin (AG1549) wohl doch zu schwach. Pfizer gab die Rechte im Juli 2005 an Shionogi zurück, Zukunft damit ungewiss

Literatur zu neuen NNRTIs

1. Becker S, Lalezari J, Walworth C, et al. Antiviral activity and safety of GW695634, a novel next generation NNRTI, in NNRTI-resistant HIV-1 infected patients. Abstract WePe6.2C03, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro, Brazil.
2. Burnette M, Marr H, Owens B, Wheelan P, Moore K. Interspecies pharmacokinetics and scaling of GW8248, a novel non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor, and its prodrug GW5634. Abstract F-1837, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
3. Cohen C, Steinhart CR, Ward DJ, et al. Efficacy and safety results at 48 weeks with the novel NNRTI, TMC125, and impact of baseline resistance on the virologic response in study TMC125-C223. TUPE0061, XVI IAC 2006, Toronto.
4. Coulombe R, Fink D, Landry S, et al. Crystallographic study with BILR 355 BS, a novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) with a broad anti HIV-1 profile. Abstract WePp0105, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.
5. Creagh T, Ruckle JL, Tolbert DT, et al. Safety and pharmacokinetics of single doses of (+)-calanolide a, a novel, naturally occurring non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in healthy, HIV-negative human subjects. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45:1379-86. Originalartikel: http://aac.asm.org/cgi/content/full/45/5/1379?view=full&pmid=11302799
6. Das K, Clark AD Jr, Lewi PJ, et al. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. J Med Chem 2004, 47: 2550-60. http://amedeo.com/lit.php?id=15115397
7. de Béthune M-P, Andries K, Azijn H, et al. TMC278, a new potent NNRTI, with an increased barrier to resistance and good pharmacokinetic profile. Abstract 556, 12th CROI 2005, Boston.
8. Freeman G, Romines K, Chanet J, et al. Novel benzophenone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with unique drug resistance profiles. Abstract 538, 2nd IAS 2003, Paris. Antiviral Therapy 8: S328.
9. Fujiwara T, Sato A, el-Farrash M, et al. S-1153 inhibits replication of known drug-resistant strains of HIV-1. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:1340-5. Original-Artikel http://hiv.net/link.php?id=1995
10. Gazzard BG, Pozniak AL, Rosenbaum W, et al. An open-label assessment of TMC 125--a new, next-generation NNRTI, for 7 days in HIV-1 infected individuals with NNRTI resistance. AIDS 2003, 17:F49-54. http://amedeo.com/lit.php?id=14685068
11. Gewurz BE, Jacobs M, Proper JA, Dahl TA, Fujiwara T, Dezube BJ. Capravirine, a nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor in patients infected with HIV-1: a phase 1 study. J Infect Dis 2004, 190:1957-1961. http://hiv.net/link.php?id=15529260
12. Goebel F, Yakovlev A, Pozniak A, et al. TMC278: Potent anti-HIV activity in antiretroviral therapy-naive patients. Abstract 160, 12th CROI 2005, Boston.
13. Grossman HA, Hicks C, Nadler J, et al. Efficacy and tolerability of TMC125 in HIV patients with NNRTI and PI resistance at 24 weeks: TMC125-c223. Abstract H-416c, 45th ICAAC 2005, Washington.
14. Gruzdev B, Rakhmanova A, Doubovskaya E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naive, HIV-1 infected subjects. AIDS 2003, 17: 2487-94. http://amedeo.com/lit.php?id=14600520
15. Hazen RJ, Harvey R, Ferris R, et al. Characterization of the anti-HIV-1 activity of GW8248 in combination with other anti-retroviral drugs and in vitro selection for resistance. Abstract 445, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
16. Hoetelmans R, van Heeswijk R, Kestens D, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC278, an investigational non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), and lopinavir/ritonavir (LPV/r) in healthy volunteers. Abstract PE4.3/1, 10th EACS 2005, Dublin.
17. Huang F, Drda K, Scherer J, et al. Pharmacokinetics of BILR355 after multiple ascending doses co-administered with ritonavir in healthy volunteers. Abstract 58B. 7th IWCPHT 2006, Lisbon, Portugal.
18. Janssen PA, Lewi PJ, Arnold E, et al. In search of a novel anti-HIV drug: multidisciplinary coordination in the discovery of 4-[[4-[[4-[(1E)-2-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2- pyrimidinyl]amino]benzonitrile (R278474, rilpivirine). J Med Chem 2005, 48:1901-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15771434
19. Kakuda TN, Scholler-Gyure M, Woodfall B, et al. TMC125 in combination with other medications: summary of drug-drug interaction studies. Abstract PL5.2, 8th ICDTHI 2006, Glasgow.
20. Pesano R, Piraino S, Hawley P, et al. 24-week safety, tolerability, and efficacy of capravirine as add-on therapy to nelfinavir and 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients failing a NNRTI-based regimen. Abstract 555, 12th CROI 2005, Boston.
21. Pozniak A, Morales-Ramirez J, Mohapi L, et al. 48-week primary analysis of trial TMC278-C204: TMC 278 demonstrates potent and sustained efficacy in ART naive patients. Abstract LB144 LB, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30659.htm
22. Quan Y, Motakis D, Buckheit R Jr,et al. Sensitivity and resistance to (+)-calanolide A of wild-type and mutated forms of HIV-1 reverse transcriptase. Antiviral Therapy 1999, 4:203-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10723499
23. Romines K, St Clair M, Hazen R, et al. Antiviral characterization of GW8248, a novel benzophenone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Abstract 535, 2nd IAS 2003, Paris.
24. Sankatsing SU, Weverling GJ, Peeters M, et al. TMC125 exerts similar initial antiviral potency as a five-drug, triple class antiretroviral regimen. AIDS 2003, 17:2623-7. http://amedeo.com/lit.php?id=14685056
25. Schaller LT, Burnetter T, Cowan J, et al. Prodrug strategies to deliver novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) GW8248 and GW8635. Abstract 872, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

26. Sherer R, Dutta B, Anderson R, et al. A phase 1B study of (+)-calanolide A in HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naive patients. Abstract 508, 7th CROI 2000, San Francisco.

27. Vingerhoets J, Azijn H, Fransen E, et al. TMC125 displays a high genetic barrier to the development of resistance: evidence from in vitro selection experiments. J Virol 2005, 79:12773-82. http://amedeo.com/lit.php?id=16188980

28. Vingerhoets J, Peeters M, Corbett C, et al. Effect of baseline resistance on the virologic response to a novel NNRTI, TMC125, in patients with extensive NNRTI and PI resistance: analysis of Study TMC125-C223. Abstract 154, 13th CROI 2006, Denver.

29. Wardrop E, Tremblay S, L. Bourgon L, et al. In vitro selection of resistance and characterization of HIV subtype sensitivity to the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor BILR 355 BS. Abstract 1091, 45th ICAAC, Washington.

30. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. J Infect Dis 2005, 192:958-66. http://amedeo.com/lit.php?id=16107947

31. Woodfall B, Vingerhoets J, Peeters M, et al. Impact of NNRTI and NRTI resistance on the response to the regimen of TMC125 plus two NRTIs in Study TMC125-C227. Abstract PL5.6, 8th ICDTHI 2006, Glasgow.

Neue Proteasehemmer

Auch bei den PIs blieben in den letzten Jahren viele Substanzen auf der Strecke. Jüngstes Beispiel war Ende 2006 Brecanavir, dessen Entwicklung wegen schlechter PK-Daten gestoppt wurde. Nach Tipranavir und Darunavir ist aus dieser Substanzklasse wohl erst nicht mehr viel zu erwarten. Die Anforderungen an neue PIs sind angesichts der immer größeren Konkurrenz immens geworden. Offensichtlich verlieren die Firmen Interesse, auf diesem Gebiet weiter zu forschen.

PL-100 ist ein PI der kanadischen Firma Ambrilia Biopharma, die inzwischen mit Merck kooperiert. Die Substanz wird als Prodrug PPL-100 gegeben und dann zur aktiven Substanz PL-100 metabolisiert, die bei einer hohen genetischen Barriere gegen PI-multiresistente Viren wirken soll (Dandache 2006). Die an gesunden Probanden gewonnenen PK-Daten sehen bislang gut aus, auch die lange Halbwertszeit von 30-37 Stunden macht die Substanz interessant. Möglicherweise eignet sich PL-100 sogar als Boosterung für andere PIs (Wu 2006).

AG-001859 ist ein Allophenylnorstatin-haltiger PI von Pfizer, der sich in Phase I-Studien befindet. In vitro Daten zeigen, dass die Substanz ihre antivirale Wirksamkeit behält, selbst wenn zahlreiche primäre und sekundäre PI-Mutationen vorliegen (Hammond 2004). Zuletzt wurde gemunkelt, die Entwicklung wäre gestoppt worden, eine offzielle Stellungnahme war jedoch nicht zu finden.

SM-309515 ist ein neuer PI von Sumitomo Pharmaceuticals, der sich in Phase I-Studien befinden soll. Vorläufersubstanzen war die kurze Halbwertszeit zum Verhängnis geworden (Mimoto 2003). Die PK-Daten in Hunden scheinen mit Atazanavir vergleichbar zu sein. Die Wirksamkeit blieb gegen Mutationen wie S37N, I47V, R57K und I84V erhalten. Umgekehrt blieb trotz Resistenzen gegenüber SM-309515 eine Empfindlichkeit gegenüber allen anderen PIs bestehen. Am Menschen wird nun mit einer Ritonavir-Boosterung getestet.

SPI-256 ist ein PI von Sequioa Pharmaceuticals. Die Wirksamkeit in vitro gegen PI-resistente Virusisolate ist beeindruckend (Gulnik 2006), in vivo Daten gibt es freilich noch nicht, Studien sollen aber in 2006 begonnen worden sein.

Aus den Augen aus dem Sinn – PIs, deren Entwicklung eingestellt wurde:

- DPC 684 - kardiotoxisch, offenbar geringe therapeutische Breite
- DPC 681 – kein Interesse des Käufers BMS an einer Weiterentwicklung
- GS 9005 (früher GS 4338) – von Gilead
- JE-2147 (AG1776, KNI-764) – von Pfizer, seit 1999 nichts Neues
- KNI-272 (Kynostatin) - ungünstige PK-Daten

- Mozenavir (DMP-450) – von Gilead, in 2002 Entwicklung eingestellt, weil keine Vorteile gegenüber herkömmlichen PIs zu erkennen waren
- RO033-4649 – von Roche, Saquinavir wohl zu ähnlich
- SC-52151 und SC-55389A – schlechte Bioverfügbarkeit
- TMC-126 – Tibotec konzentriert sich auf TMC-114 (Darunavir)
- Brecanavir – von GSK Ende 2006 wegen schlechter PK-Daten gestoppt

Literatur zu neuen PIs

1. Dandache S, Wainberg MA, Panchal C, Wu JJ. PL-100, a novel protease inhibitor with a high genetic barrier. Abstract THAA0304, XVI IAC 2006, Toronto.
2. Gulnik S, Afonina E, Eissenstat M, Parkin N, Japour A, Erickson J. SPI-256, a highly potent HIV protease inhibitor with broad activity against MDR strains. Abstract 501, 13th CROI 2006, Denver.
3. Hammond J, Jackson L, Graham J, et al. Antiviral activity and resistance profile of AG-001859, a novel HIV-1 protease inhibitor with potent activity against protease inhibitor-resistant strains of HIV. Antiviral Therapy 2004; 9:S17
4. Mimoto T, Nojima S, Terashima K, et al. SM-309515: a novel and promising HIV protease inhibitor with favourable pharmacokinetics and resistance profiles. Abstract 873, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
5. Wu JJ, Stranix B, Milot G, et al. PL-100, a next generation protease inhibitor against drug-resistant HIV: in vitro and in vivo metabolism. Abstract H-253, 46th ICAAC 2006, San Francisco.

Entry-Inhibitoren

Bei dem Eintritt von HIV in die CD4-Zelle gibt es drei Schlüssel-Stellen:

1. Die Bindung von HIV über das Hüllprotein gp120 an den CD4-Rezeptor („Attachment“ – Ansatzpunkt der Attachment-Inhibitoren)
2. Die Bindung an Korezeptoren (Angriff der Korezeptor-Antagonisten) durch Konformationsänderungen und schließlich
3. Die Fusion von Virus und Zelle (Angriff der Fusionsinhibitoren)

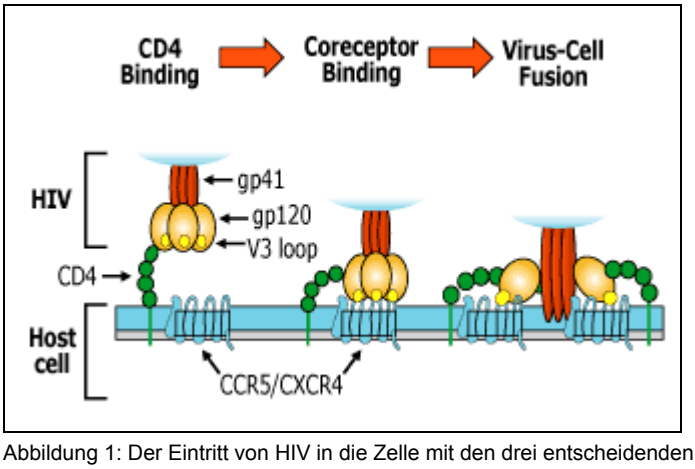


Abbildung 1: Der Eintritt von HIV in die Zelle mit den drei entscheidenden Schritten. Host cell = Wirtszelle (Grafik mit freundlicher Genehmigung aus: Moore JP, Doms RW. The entry of entry inhibitors: a fusion of science and medicine. PNAS 2003, 100:10598-602).

Attachment-Inhibitoren, Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren werden zum jetzigen Zeitpunkt, obwohl sehr heterogen, als Entry-Inhibitoren zusammengefasst. Klar scheint schon jetzt, dass sich mit dieser Gruppe faszinierende neue Mög-

lichkeiten eröffnen werden. Andererseits ist derzeit vieles kaum mehr als Grundlagenforschung – viele der im Folgenden besprochenen Substanzen werden in der Versenkung verschwinden, manche sind es bereits.

Attachment-Inhibitoren

Das Andocken des HIV-Glykoproteins gp120 an den CD4-Rezeptor ist der erste Schritt beim Eintritt von HIV in die Zelle. Theoretisch lässt sich das Andocken (Attachment) bzw. die Interaktion von gp120 und CD4 durch verschiedene Mechanismen hemmen – so kann sowohl der CD4-Rezeptor als auch die Bindungsstelle von gp120 blockiert werden. Beides wird derzeit untersucht, und folglich sind die Attachment-Inhibitoren sehr heterogen, sodass man vermutlich gar nicht von einer einzelnen Substanzklasse sprechen kann.

Bereits Anfang der 90er Jahre wurde mit löslichen CD4-Molekülen experimentiert, die das Andocken von HIV an die CD4-Zellen verhindern (Daar 1990, Schooley 1990). Was im Labor zunächst gut ausgesehen hatte, funktionierte im Menschen leider nicht, wahrscheinlich aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit von löslichem CD4 (wenige Minuten). Mit dem wachsenden Wissen um den Mechanismus des Eintritts von HIV in die Zelle, aber auch durch den Erfolg von T-20 als erstem Entry-Inhibitor, hat sich die Entwicklung der Attachment-Inhibitoren in den letzten Jahren neu belebt. Die meisten Präparate sind allerdings noch nicht besonders weit in ihrer Entwicklung und oft noch mit einer problematischen Pharmakokinetik belastet – meist geht es derzeit noch um „Proof of Principle".

TNX-355 (früher Hu5A8) ist ein monoklonaler Antikörper, der direkt an den CD4-Rezeptor bindet und so den Eintritt von HIV verhindert. Ganz ist der Wirkmechanismus allerdings noch nicht geklärt. Im Gegensatz zu anderen Attachment-Inhibitoren scheint TNX-355 nicht die Bindung von gp120 an CD4 zu verhindern, sondern eher die konformationelle Änderung und damit die Bindung von gp120 an CCR5 und CXCR4. Entwickelt wird TNX-355 von Tanox Biosystem (Houston, Texas). TNX-355 kann nur intravenös verabreicht werden. Nach ersten Studien (Jacobsen 2004, Kuritzke 2004) gibt es mittlerweile 48-Wochen-Daten einer plazebokontrollierten Phase-II-Studie (Norris 2006). In dieser erhielten intensiv vorbehandelte Patienten zusätzlich zu einer optimierten ART alle zwei Wochen eine Infusion mit zwei unterschiedlichen Dosen TNX-355 (10 bzw. 15 mg/kg) oder Plazebo. Nach 48 Wochen war ein lang anhaltender Viruslastabfall von etwa einer Logstufe in beiden Verum-Armen zu beobachten.

Nach diesen Daten ist TNX-355 sicherlich eine der spannenderen neuen Substanzen in der HIV-Medizin. Es scheint eine inverse Korrelation zwischen der Sensitivität für TNX-355 und löslichem CD4 geben, möglicherweise sind TNX-355-resistente Viren für lösliches CD4, das alleine nicht wirkt (siehe oben), überempfindlich (Duensing 2006). Eine Frage wird allerdings sein, ob die Funktionalität der CD4-Zellen nicht beeinträchtigt wird. Bislang wurden keine negativen Auswirkungen auf die CD4-Zellen festgestellt, und angeblich ist die Bindungsstelle von TNX-355 an CD4 auch anders lokalisiert als die Bindungsstellen der natürlichen CD4-Liganden, den HLA-Klasse-II-Molekülen. Die CD4-Zellen sollten ihre normalen Funktionen also wahrnehmen können, auch wenn TNX-355 die HIV-Bindungsstelle besetzt. Hoffen wir, dass dem so ist.

BMS-488043 ist ein Attachment-Inhibitor der Firma BMS. Als sogenanntes „small molecule“ bindet es spezifisch und reversibel an gp120 von HIV und verhindert so das Andocken an die CD4-Zelle. BMS-488043 bindet also *nicht* wie TNX-355 an den CD4-Rezeptor. Anfang 2004 wurden die ersten Ergebnisse bei HIV-infizierten Patienten publiziert (Hanna 2004). Unter 800 mg und 1800 mg jeweils zweimal täglich sank die Viruslast sank nach 7 Tagen Monotherapie im Mittel um 0,72 bzw. 0,96 Logstufen. Immerhin erreichten 15/24 Patienten mehr als eine Logstufe. Die Substanz wurde in dieser Studie gut vertragen. Allerdings ist die Pillenlast bislang noch hoch – die Galenik wird verbessert werden müssen. Außerdem könnten rasch Resistenzen auftreten – die Bindungsstelle von gp120 ist schließlich eine der variabelsten Stellen überhaupt. Möglicherweise könnte diese Art Attachment-Inhibitor eine Rolle in der Entwicklung von Mikrobiziden spielen (Kadow 2006).

Literatur zu Attachment-Inhibitoren

1. Daar ES, Li XL, Moudgil T, Ho DD. High concentrations of recombinant soluble CD4 are required to neutralize primary human immunodeficiency virus type 1 isolates. Proc Natl Acad Sci U S A 1990, 87:6574-6578. http://amedeo.com/lit.php?id=2395859
2. Duensing T, Fung M, Lewis S, Weinheimer S. In vitro characterization of HIV isolated from patients treated with the entry inhibitor TNX-355. Abstract 158 LB, 13th CROI 2006, Denver.
3. Hanna G, Lalezari L, Hellinger J, et al. Antiviral activity, safety, and tolerability of a novel, oral small-molecule HIV-1 attachment inhibitor, BMS-488043, in HIV-1-infected subjects a novel, oral small-molecule HIV-1 attachment inhibitor, BMS-488043, in HIV-1-infected subjects. Abstract 141, 11th CROI, 2004, San Francisco.
4. Jacobson JM, Kuritzkes DR, Godofsky E, et al. Phase 1b study of the anti-CD4 monoclonal antibody TNX-355 in HIV-infected subjects: safety and antiretroviral activity of multiple doses. Abstract 536, 11th CROI 2004, San Francisco.
5. Kadow J, Wang HG, Lin PF. Small-molecule HIV-1 gp120 inhibitors to prevent HIV-1 entry: an emerging opportunity for drug development. Curr Opin Investig Drugs 2006, 7:721-6. http://amedeo.com/lit.php?id=16955683
6. Kuritzkes DR, Jacobson J, Powderly WG, et al. Antiretroviral activity of the anti-CD4 monoclonal antibody TNX-355 in patients infected with HIV type 1. J Infect Dis 2004, 189:286-91. http://amedeo.com/lit.php?id=14722894
7. Norris D, Morales J, Godofsky E, et al. TNX-355, in combination with optimized background regimen, achieves statistically significant viral load reduction and CD4 cell count increase when compared with OBR alone in phase 2 study at 48 weeks. Abstr. ThLB0218, XVI IAC 2006, Toronto
8. Schooley RT, Merigan TC, Gaut P, et al. Recombinant soluble CD4 therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. Ann Intern Med. 1990, 112:247-253. http://amedeo.com/lit.php?id=2297203
9. Trkola A, Ketas T, Kewalramani VN, et al. Neutralization sensitivity of human immunodeficiency virus type 1 primary isolates to antibodies and CD4-based reagents is independent of coreceptor usage. J Virol 1998, 72:1876-85. http://amedeo.com/lit.php?id=9499039

Korezeptorantagonisten

Allgemeines

HIV braucht neben dem CD4-Rezeptor für den Eintritt in die Zielzelle so genannte Korezeptoren. Die beiden wichtigsten sind CXCR4 und CCR5, die beide Mitte der 90er Jahre entdeckt wurden. Benannt wurden diese Rezeptoren, von denen es wahrscheinlich mehr als 200 gibt, nach ihren natürlichen Chemokinen, die normalerweise an sie binden. Deren Nomenklatur leitet sich von der Aminosäurensequenz ab. Bei CCR5-Rezeptoren sind es die „CC-Chemokine“ MIP und RANTES, bei CXCR4-Rezeptoren ist es das „CXC-Chemokin“ SDF-1.

HIV-Varianten benutzen entweder CCR5- oder CXCR4-Rezeptoren für den Eintritt in die Zielzelle. Entsprechend ihrem Rezeptortropismus werden HIV-Varianten als R5 bezeichnet, wenn sie CCR5 als Korezeptor benutzen; Viren mit einer Präferenz für CXCR4 heißen dagegen X4-Viren. R5-Viren sind Viren, die vorwiegend Makrophagen infizieren (früher: „M-trope“ Viren), X4 Viren infizieren vorwiegend T-Zellen (früher: „T-trope“ Viren). „Dualtrope“ Viren können beide Rezeptoren benutzen, darüber hinaus gibt es noch Mischpopulationen von R5- und X4-Viren. Bei den meisten Patienten sind in den frühen Infektionsstadien R5-Viren zu finden; die virulenteren X4-Viren, die wahrscheinlich auch ein breiteres Spektrum von Zellen

infizieren können, treten erst in späten Stadien auf. Der Tropismuswechsel geht häufig mit einer Krankheitsprogression einher (Connor 1997, Scarkatti 1997). Warum dies erst nach einigen Jahren der Infektion passiert, obwohl der Tropismusshift nur einige wenige Mutationen erfordert, ist bislang nicht geklärt. Möglicherweise sind R5-Viren zwar insgesamt etwas unflexibler hinsichtlich der Zellenart, werden dafür vom Immunsystem aber nicht so gut erkannt. X4-Viren sind flexibler, aufgrund der geringeren Glykosylierung aber auch immunogener. Sie werden vom Immunsystem besser neutralisiert und können sich vermutlich erst bei deutlichem Immundefekt durchsetzen.

In großen Kohorten zeigten etwa 80 % aller Viren CCR5-Tropismus, waren also R5-Viren. Der Rezeptor-Tropismus korreliert mit dem Infektionsstadium. Je höher die CD4-Zellen und je niedriger die Viruslast, um so eher liegen R5-Viren vor (Moyle 2005, Brumme 2005). X4-Viren gibt es dagegen fast nur in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Oberhalb von 500 CD4-Zellen/µl sind sie nur in 6 % zu finden, bei weniger als 25 CD4-Zellen/µl in über 50 % der Patienten (Brumme 2005). Sie scheinen auch bei vorbehandelten Patienten häufiger zu sein (Demarest 2004). X4-Viren kommen außerdem fast nur in X4/R5-Mischpopulationen vor, reine X4-Populationen sind sehr selten.

Je nach Spezifität unterscheidet man CCR5- und CXCR4-Antagonisten. Sie blokkieren analog zu den natürlichen Chemokinen, denen sie teilweise chemisch ähneln, den jeweiligen Korezeptor. Die Entwicklung der CCR5-Antagonisten (einige tragen im Namen die Endung „-viroc“) ist weiter fortgeschritten als die der CXCR4-Antagonisten. Dies liegt vor allem daran, dass bei der Blockade von CCR5 zumindest theoretisch weniger klinische Konsequenzen zu befürchten sind – Menschen mit einem angeborenen CCR5-Rezeptordefekt sind gesund. Bei CXCR4 ist man sich da nicht so sicher. Ein angeborener, harmloser Defekt im Menschen ist nicht bekannt, und im Tierversuch hat die CXCR4-Blockade weitreichende Konsequenzen gehabt.

In der Entwicklung der CCR5-Antagonisten gab es zuletzt einige Rückschläge zu verkraften. Es ist wie so oft: Je genauer man eine Wirkstoffgruppe kennenlernt, umso mehr Fragen tun sich auf. Die wichtigsten sind derzeit:

Sind CCR5-Antagonisten hepatotoxisch? Im Oktober 2005 wurde die Entwicklung des CCR5-Antagonisten Aplaviroc gestoppt, nachdem einige Fälle schwerer Lebertoxizität offenkundig wurden (Steel 2005). Seitdem stehen alle CCR5-Antagonisten unter strenger Beobachtung. Von Vicriviroc wurde bislang nichts Negatives berichtet, für Maraviroc wurde von Pfizer Ende 2005 ein Fall von Leberversagen mit anschließender Lebertransplantation bekannt gegeben. Allerdings hatte die aus Thailand stammende Patientin zusätzlich das hepatotoxische Isozid erhalten, und das ganze klinische Management dieses Falles blieb fragwürdig. Vorläufiges Fazit: Derzeit gibt es keine Hinweise dafür, dass alle CCR5-Antagonisten ein hepatotoxisches Potential haben, aber Wachsamkeit ist geboten.

Für welche Patienten werden CCR5-Antagonisten geeignet sein? Zunächst einmal nur für solche mit R5-tropen Viren, also jenen Viren, die den CCR5-Korezeptor benutzen. Obwohl die bisherigen Studien demonstrierten, dass der Anteil X4-troper Viren insgesamt nur bei etwa 20 % liegt (Brumme 2005, Moyle 2005), scheint sich doch abzuzeichnen, dass gerade Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und langer Vorbehandlung kaum profitieren werden. So hatten in

ACTG 5211, einer Phase-IIb-Studie zu Vicriviroc an 368 vorbehandelten Patienten, nur 48 % R5-trope Viren. 48 % der Patienten hatten X4/R5-Mischpopulationen und 4 % rein X4-trope Viren (Wilkin 2006). Dies bedeutet, dass CCR5-Antagonisten eher früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden sollten. Als Salvage-Strategie sind sie bei vielen Patienten vermutlich ungeeignet. Ihre Rolle dürfte eher im „Ersatz" herkömmlicher antiretroviraler Substanzen liegen, wenn es zum Beispiel darum geht, die mitochondriale Toxizität zu reduzieren.

Schadet der zu erwartende X4-Shift? Es ist bekannt, das X4-Viren mit einem raschen CD4-Zell-Abfall und einer Krankheitsprogression assoziiert sind (Connor 1997, Scarkatti 1997). Unter CCR5-Antagonisten ist durch den Selektionsdruck ein Shift hin zu X4-Viren zu erwarten, und dieser wurde in einigen Studien auch bei einigen Patienten beobachtet. Zwar zeigten phylogenetische Untersuchungen, dass die X4-tropen Viren wahrscheinlich aus präexistenten Pools selektioniert werden und nicht durch einen Rezeptor-Switch neu entstehen (Westby 2006), doch bleiben die Konsequenzen einer solchen X4-Selektion für die Patienten bislang ungeklärt. Eine wichtige Studie wurde kürzlich veröffentlicht, in der Patienten mit X4/R5-Mischpopulationen Maraviroc erhielten. Nach 24 Wochen waren die CD4-Zellen gegenüber Plazebo sogar erhöht (Mayer 2006) – eine HIV-Progression unter CCR5-Antagonisten scheint derzeit zumindest mittelfristig eher unwahrscheinlich.

Welche anderen Konsequenzen hat die CCR5-Blockade? Patienten mit angeborenem Gendefekt für den CCR5-Rezeptor sind normalerweise gesund. Dennoch gibt es Befürchtungen, dass eine Blockade dieser Rezeptoren negative Folgen haben könnte. Überdies könnte das Andocken an den Rezeptor möglicherweise auch eine Autoimmunreaktion auslösen. Beide Probleme traten bislang im Affenmodell nicht auf (Peters 2005). In einer Analyse sämtlicher Phase-I-II-Studien unter Maraviroc wurden keine negativen Auswirkungen auf die Immunfunktion gefunden (Ayoub 2007). Etwas beunruhigend waren dagegen die Berichte von Tumorerkrankungen (vor allem maligne Lymphome) in einer Studie mit Vicriviroc (Gulick 2006). Bislang wurden diese Häufungen in anderen Studien nicht gesehen. Eine Erklärung gibt es bislang nicht, zumal HIV-Patienten mit einem angeborenen CCR5-Korezeptordefekt eher seltener Lymphome entwickeln (Rabkin 1999).

Muss bei allen Patienten vorher der Tropismus getestet werden? Ein Problem ist die Testung auf den viralen Tropismus. Zwar scheint die Gabe eines CCR5-Antagonisten auch bei X4/R5-Mischpopulationen keine negativen Effekte zu haben (siehe oben), doch wird allein schon aus Kostengründen ein Test vor Therapie notwendig werden, um zu klären, ob ein CCR5-Antagonist überhaupt Sinn macht. Es gibt nur wenige Labore, die den Tropismus-Test anbieten – er ist sehr kompliziert und benötigt lebende Zellen. Niemand weiß zudem, wie valide diese Tests sind. Es wird daher versucht, den Tropismus von HIV genetisch zu determinieren und so einfachere Testmethoden zu entwickeln. Die bisherige Forschung konzentriert sich auf die V3 Schleife des Hüllproteins gp120, da HIV mit dieser Region an den Korezeptor bindet (Jensen 2003, Briz 2006). Allerdings scheint der Tropismus nicht nur durch die Sequenz der V3 Schleife determiniert zu werden – Viren mit identischer V3-Schleife können sich im Tropismus unterscheiden (Huang 2006). Mit anderen Worten: Bis zu einem einfachen Tropismustest wird es noch dauern. Wer ihn bezahlen soll, ist auch noch nicht geklärt. Krankenkassen werden sich um die Er-

stattung der Kosten nicht gerade reißen, so dass sie vermutlich erst einmal an den Herstellerfirmen der CCR5-Antagonisten hängen bleibt.

Was ist über Resistenzen bekannt? Da die Korezeptor-Antagonisten alle ähnlich an den Rezeptor binden, besteht zumindest theoretisch die Gefahr einer klassenübergreifenden Kreuzresistenz. Daten aus klinischen Studien gibt es nicht. Wie groß dieses Problem ist, wird nach mehreren Laborstudien kontrovers diskutiert (Westby 2006, Mosley 2006). Möglicherweise gibt es sogar Synergismen zwischen den einzelnen Substanzen (Murga 2006). Eine Kombination von CCR5-Antagonisten erscheint zumindest theoretisch möglich. Die Mechanismen der Resistenzentwicklung sind unvollständig geklärt, zumal die Resistenztestung noch problematisch ist (Pugach 2006). Es scheint aber so zu sein, dass eine Resistenz nicht unbedingt einen Tropismusshift von R5 zu X4 impliziert. Viren können also resistent gegen CCR5-Antagonisten sein, aber weiter R5-trop bleiben.

Einzelsubstanzen

Maraviroc (geplanter Name: Celsentri®, früher UK 427,857) von Pfizer ist der derzeit vielversprechendste CCR5-Antagonist. In einer doppelblind-randomisierten Studie, in der 63 Patienten mit R5-tropen Viren verschiedene Dosen Maraviroc erhielten, lag der mittlere Abfall der Viruslast nach 10-15 Tagen unter 2 x täglich 100 mg Maraviroc bei 1,6 Logstufen (Fätkenheuer 2005).

Derzeit laufen bei R5-Viren drei große Phase-II/III-Studien an therapienaiven Patienten (1026 Studie) sowie an vorbehandelten Patienten mit Dreiklassen-Resistenz (MOTIVATE-1 und -2). In den Maraviroc-Armen der MOTIVATE-Studien lag die Viruslast in den Maraviroc-Armen nach 24 Wochen um etwa eine Logstufe niedriger als unter Plazebo (jeweils plus optimierte antiretrovirale Begleittherapie). In den Maraviroc-Armen mit zweimal täglicher Gabe erreichten 45 % der Patienten eine Viruslast unter 50 Kopien/ml versus 23 % unter Plazebo (Nelson 2007, Lalezari 2007). Von den Patienten ohne aktive Substanz in der Backgroundtherapie (genotypischer Resistenztest) erreichten 41 % eine Viruslast unter 400 Kopien/ml versus 6 % unter Plazebo (FDA Briefing Document Maraviroc).

Wie ist die antivirale Wirkung bei Non-R5-Viren? In einer doppelblind-randomisierten Phase-II-Pilotstudie an 113 vorbehandelten Patienten mit X4-tropen Viren war gegenüber Plazebo erwartungsgemäß kein signifikanter Unterschied in der Absenkung der Viruslast sichtbar, allerdings stiegen unter Maraviroc überraschenderweise die CD4-Zellen deutlich an (Mayer 2006).

In der 1026 Studie, in der therapienaive 917 Patienten zu einer Therapie aus AZT+3TC entweder Efavirenz, Maraviroc 300 mg zwei mal täglich oder Maraviroc 300 mg einmal täglich erhalten, wurde der Once-Daily-Arm Maraviroc Anfang 2006 vorzeitig gestoppt – er hatte im Vergleich zum Kontrollarm mit Efavirenz schlechter abgeschnitten. Der Maraviroc-Arm mit zweimal täglicher Einnahme läuft unverändert weiter, die Ergebnisse der Studie werden Mitte 2007 erwartet.

Auch erste Resistenzdaten sind inzwischen bekannt: So verursachen Mutationen an den Codons A316T und I323V in der V3-Schleife des Hüllproteins zusammen eine Resistenz gegen Maraviroc (Mosley 2006).

Bei der Dosierung sind Interaktionen zu beachten. Maraviroc selbst scheint zwar die Spiegel anderer Medikamente so gut wie nicht zu verändern, wird aber als CYP3A4-Substrat von Proteaseinhibitoren (Ausnahme: Tipranavir/r) und Efavirenz

beeinflusst. Bei Gabe mit einem Proteaseinhibitor außer Tipranavir/r soll die Maraviroc-Dosis halbiert werden, und bei Gabe mit Efavirenz verdoppelt, wenn nicht zusätzlich ein PI gegeben wird (Abel 2005, Abel 2006).

Die Verträglichkeit war in allen obigen Studien bisher hervorragend und mit Plazebo vergleichbar. Die einzige spezifische Nebenwirkung ist offenbar eine orthostatische Hypotonie, die aber bei den üblichen Dosen selten ist.

Maraviroc ist damit eine interessante Substanz für Patienten mit resistenten R5-Viren, auch weil sie möglicherweise helfen kann, HAART-Toxizitäten einzusparen. Die Daten zu therapienaiven Patienten werden mit Spannung erwartet. Das Expanded-Access-Programm für mehr als 30 Länder läuft im Mai 2007 an, mit der Zulassung wird noch im Laufe des Jahres gerechnet.

Vicriviroc (SCH-D oder 417690) ist ein oral bioverfügbarer CCR5-Antagonist von Schering-Plough. Die Bindungsaffinität an den CCR5-Korezeptor ist größer als bei der Vorläufersubstanz SCH-C (Stritzki 2005). Vicriviroc befindet sich in Phase II-Studien. In Phase I zeigte sich in der höchsten Dosis von 50 mg/Tag ein durchschnittlicher Abfall der Viruslast von immerhin 1,62 Logstufen (Schürmann 2004). Die Substanz wurde gut vertragen, Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerungen) wie unter SCH-C wurden nicht beobachtet (Sansone 2005).

Die Daten einer Phase-II-Studie an therapienaiven Patienten ließen Zweifel an der Langzeitwirksamkeit aufkommen (Greaves 2006). Vicriviroc war in verschiedenen Dosen gegen Efavirenz verglichen worden (alle 91 Patienten hatten AZT und 3TC zusätzlich bekommen). Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 32 Wochen mußte die Studie vorzeitig beendet werden, weil Vicriviroc-Patienten deutlich häufiger ein Therapieversagen hatten (> 50 Kopien/ml bei 57 % unter 25 mg, 45 % unter 50 mg, 22 % unter 75 mg) als Efavirenz-Patienten (8 %). Die Beobachtung, dass die Versagerrate in der höchsten Dosis relativ niedrig war, lässt hoffen, dass bei Vicriviroc nur ein Dosisproblem vorliegt. Die ACTG 5211-Studie an therapieerfahrenen Patienten scheint diese Interpretation zu untermauern (Gulick 2006). Nach 24 Wochen war unter 5, 10 und 15 mg Vicriviroc – geboostert mit jeweils 100 mg Ritonavir – gegenüber Plazebo eine deutliche Viruslastsenkung von mindestens einer Logstufe zu beobachten. Klar scheint somit zu sein, dass Vicriviroc durch Ritonavir geboostert werden muss. Sorgen machte zudem der Umstand, dass 4 der 118 Patienten ein malignes Lymphom entwickelten – eine selbst in dieser fortgeschrittenen Patientengruppe ungewöhnlich hohe Zahl. Bislang sind wohl keine neuen Fälle aufgetreten, so dass Vicriviroc vorerst weiter entwickelt wird.

TAK-652 ist ein CCR5-Antagonist der japanischen Firma Takeda. Er hat eine gute orale Bioverfügbarkeit (Baba 2005). In vitro zeigen sich vor allem mit T-20 synergistische Effekte (Tremblay 2005). Labordaten zeigen außerdem, dass für eine komplette Resistenz gegenüber TAK-652 mehrere Mutationen in der V3-Region (und im *env* Gen) gleichzeitig vorhanden sein müssen. Der Tropismus scheint sich durch die Resistenzen nicht zu verändern (Baba 2006).

INCB9471 ist ein ebenfalls oral verfügbarer CCR5-Antagonist der Firma Incyte. Phase-1-Studien an gesunden Probanden wurden Mitte 2006 begonnen, Daten dazu liegen noch nicht vor, erste Studien an HIV-Patienten waren für Ende 2006 geplant.

Pro-140 ist ein monoklonaler Antikörper der Firma Progenics, der sich gegen humane CCR5-Rezeptoren richtet (Trkola 2001). Er ist also kein Chemokin-Derivat

wie Maraviroc oder Vicriviroc, und mit diesen scheint sogar eine synergistische Wirkung zu bestehen (Murga 2006). Pro-140 muss infundiert werden. Im SCID-Maus-Modell führten einzelne Dosen zu dosisabhängigem Abfall der Viruslast ohne Hinweise für einen Rebound unter Therapie (Franti 2002). Die normale Funktion von CCR5-Rezeptoren soll nicht gestört werden, zumindest nicht in den Dosierungen, die für die Hemmung der Replikation von HIV erforderlich sind (Gardner 2003). Im Sommer 2005 wurden erste klinische Daten veröffentlicht. 20 gesunde Probanden vertrugen intravenöse Einzelgaben gut, und es wurden dosisabhängige Konzentrationen gemessen (Olson 2005). Erstaunlich war die lange Wirkung – die CCR5-Rezeptoren waren teilweise mehr als 60 Tage besetzt (Olson 2006). Im Dezember 2006 wurde eine Studie an 39 HIV-Patienten mit intravenösen Einzeldosen von 0,5, 2,0 und 5,0 mg/kg abgeschlossen – Ergebnisse sind in Kürze zu erwarten.

CCR5mAb004 der Firma Human Genome Sciences ist ebenfalls ein monoklonaler Antikörper, der sich derzeit in Phase I-Studien befindet. In vitro war die Resistenzbarriere sehr hoch (Giguel 2006).

Aprepitant (Emend®) ist ein Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist, der als Antiemetikum bei hochemetogener Chemotherapie zugelassen ist. Offensichtlich hat die Substanz einen Effekt auf R5-trope Viren – durch die Herunterregulierung von CCR5-Rezeptoren. Erste Labordaten zeigten relativ eindrucksvolle, dosisabhängige Effekte auf die HIV-Replikation (Wang 2006).

AMD 11070 ist ein CXCR4-Antagonist von AnorMED. In zwei Pilotstudien (Moyle 2007, Saag 2007), wurde die Wirksamkeit bei HIV-infizierten Patienten mit dualtropen Viren bewiesen. Nach 10 Tagen Monotherapie sank die Viruslast bei 4/9 bzw. 3/6 Patienten um mindestens eine Logstufe. Allerdings scheint die Entwicklung von AMD 11070 nach jüngsten Berichten aufgrund Lebertoxizität vorläufig gestoppt worden zu sein. Die Bindung an den X4-Rezeptor ist etwas anders lokalisiert als die der Vorläufersubstanz AMD 3100, was hoffen lässt, dass es Spielraum in der Entwicklung neuer, potenterer und hoffentlich weniger toxischer CXCR4-Antagonisten gibt (Wong 2007) – mit AMD 11070 wurde wenigstens ein Anfang gemacht.

KRH-3955 und **KRH-3140** sind zwei neue CXCR4-Anatagonisten, die sich zumindest im Mausmodell als wirksam erwiesen haben (Tanaka 2006).

Literatur zu Korezeptorantagonisten

1. Abel S, Russell D, Ridgway C, Muirhead G. Overview of the drug-drug interaction data for maraviroc. Abstract 76, 7th IWCPHT 2005, Quebec.
2. Abel S, Taylor-Worth R, Ridgway C, Weissgerber G, Kraft M. Effect of boosted tipranavir on the pharmacokinetics of maraviroc (UK427,857) in healthy volunteers. Abstract 77, 7th IWCPHT 2006, Lissabon, Portugal.
3. Ayoub A, van der Ryst E, Turner K, McHale M. A review of the markers of immune function during the maraviroc phase 1 and 2a studies. Abstract 509, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29741.htm
4. Baba M, Miyake H, Wang X, Okamotoand M, Takashima K. Isolation and Characterization of human immunodeficiency virus type 1 resistant to the small-molecule CCR5 antagonist TAK-652. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Nov 20. http://amedeo.com/lit.php?id=17116673
5. Baba M, Takashima K, Miyake H, et al. TAK-652 inhibits CCR5-mediated human immunodeficiency virus type 1 infection in vitro and has favorable pharmacokinetics in humans. Antimicrob Agents Chemother 2005, 49:4584-91. http://amedeo.com/lit.php?id=16251299
6. Briz V, Poveda E, Soriano V. HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways. J Antimicrob Chemother 2006, 57:619-627. http://amedeo.com/lit.php?id=16464888
7. Brumme ZL, Goodrich J, Mayer HB, et al. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naive individuals. J Infect Dis 2005, 192:466-74. http://amedeo.com/lit.php?id=15995960
8. Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1--infected individuals. J Exp Med 1997, 185:621-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9034141
9. Demarest J, Bonny T, Vavro C, et al. HIV-1 co-receptor tropism in treatment naive and experienced subjects. Abstract H-1136, 44th ICAAC 2004, Washington.
10. Fatkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. Nat Med 2005, 11:1170-2. http://amedeo.com/lit.php?id=16205738
11. Franti M, O'Neill T, Maddon P, et al. PRO 542 (CD4-IgG2) has a profound impact on HIV-1 replication in the Hu-PBL-SCID mouse model. Abstract 401, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

12. Gardner J, Cohen M, Rosenfield SI, Nagashima KA, Maddon PJ, Olson WC. Immunotoxicology of PRO 140: a humanized anti-CCR5 monoclonal antibody for HIV-1 therapy. Abstract 876, Abstract 444, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

13. Giguel F, Beebe L, Migone TS, Kuritzkes D. The anti-CCR5 mAb004 inhibits hiv-1 replication synergistically in combination with other antiretroviral agents but does not select for resistance during in vitro passage. Abstract 505, 13th CROI 2006, Denver.

14. Greaves W, Landovitz R, Fatkenheuer G, et al. Late virologic breakthrough in treatment naive patients on a regimen of combivir + vicriviroc. Abstract 161LB, 13th CROI 2006, Denver.

15. Gulick R, Su Z, Flexner C, et al. ACTG 5211: phase 2 study of the safety and efficacy of vicriviroc in HIV-infected treatment-experienced subjects. Abstract ThLB0217, XVI IAC 2006, Toronto.

16. Huang W, Toma J, Fransen S, et al. Modulation of HIV-1 co-receptor tropism and susceptibility to co-receptor inhibitors by regions outside of the V3 Loop: Effect of gp41 amino acid substitutions. Abstract H-245, 46th ICAAC 2006, San Francisco.

17. Jensen MA, van't Wout AB. Predicting HIV-1 coreceptor usage with sequence analysis. AIDS Rev 2003, 5:104-112. http://amedeo.com/lit.php?id=12876899

18. Lalezari J, Godrich J, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b/3 study in the US and Canada. Abstract 104LB, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30635.htm

19. Mayer H, van der Ryst E, Saag M, et al. Safety and efficacy of maraviroc, a novel CCR5 antagonist, when used in combination with optimized background therapy for the treatment of antiretroviral-experienced subjects infected with dual/mixed-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b exploratory trial. Abstract ThLB0215, XVI IAC 2006, Toronto.

20. Mosley M, Smith-Burchnell C, Mori J, et al. Resistance to the CCR5 antagonist maraviroc is characterised by dose-response curves that display a reduction in maximal inhibition. Abstract 598, 13th CROI 2006, Denver.

21. Moyle GJ, Wildfire A, Mandalia S, et al. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. J Infect Dis 2005, 191:866-72. http://amedeo.com/lit.php?id=15717260

22. Moyle G, DeJesus E, Boffito M, et al. CXCR4 antagonism: proof of activity with AMD 11070. Abstract 511, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29173.htm

23. Murga JD, Franti M, Pevear DC, Maddon PJ, Olson WC. Potent antiviral synergy between monoclonal antibody and small-molecule CCR5 inhibitors of human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob Agents Chemother 2006, 50:3289-96. http://amedeo.com/lit.php?id=17005807

24. Nelson M, Fätkenheuer G, Konourina I, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia and North America: 24 week results. Abstract 104aLB, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30636.htm

25. Olson W, Doshan H, Zhan C et al. First-in-humans trial of PRO 140, a humanized CCR5 monoclonal antibody for HIV-1 therapy. Abstract WePe6.2C04, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.

26. Olson WC, Doshan H, Zhan C. Prolonged coating of CCR5 lymphocytes by PRO 140, a humanized CCR5 monoclonal antibody for HIV-1 therapy. Abstract 515, 13th CROI 2006, Denver.

27. Peters C, Kawabata T, Syntin P, et al. Assessment of immunotoxic potential of maraviroc in cynomolgus monkeys. Abstract 1100, 45th ICAAC 2005, Washington.

28. Pugach P, Marozsan AJ, Ketas TJ, et al. HIV-1 clones resistant to a small molecule CCR5 inhibitor use the inhibitor-bound form of CCR5 for entry. Virology 2006 Dec 11, Epub ahead of print. http://amedeo.com/lit.php?id=17166540

29. Rabkin CS, Yang Q, Goedert JJ, et al. Chemokine and chemokine receptor gene variants and risk of non-Hodgkin's lymphoma in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. Blood 1999, 93:1838-42. http://amedeo.com/lit.php?id=10068655

30. Saag M, Rosenkranz S, Becker S, et al. Proof of concept aof ARV activity of AMD 11070 (an orally administered CXCR4 entry inhibitor): results of the first dosing cohort A studied in ACTG protocol A5210). Abstract 512, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30166.htm

31. Sansone A, Kraan M, Long MJ, et al. QTc interval analysis of SCH 417690, a novel CCR5 inhibitor. Abstract 1095, 45th ICAAC, Washington.

32. Scarlatti G, Tresoldi E, Bjorndal A, et al. In vivo evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokine-mediated suppression. Nat Med 1997, 3:1259-65. http://amedeo.com/lit.php?id=9359702

33. Steel HM. Special presentation on aplaviroc-related hepatotoxicity. 10th EACS 2005, Dublin.

34. Strizki JM, Tremblay C, Xu S, et al. Discovery and characterization of vicriviroc (SCH 417690), a CCR5 antagonist with potent activity against human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob Agents Chemother 2005, 49:4911-9. http://amedeo.com/lit.php?id=16304152

35. Tanaka Y, Okuma K, Tanaka R, et al. Development of novel orally bioavailable CXCR4 antagonist, KRH-3955 and KRH-3140: binding specificity, pharmacokinetics and anti-HIV activity in vivo and in vitro. Abstract 49 LB, 13th CROI 2006, Denver.

36. Tremblay CL, Giguel F, Chou TC, et al. TAK-652, a novel small molecule inhibitor of CCR5 has favorable anti-HIV interactions with other antiretrovirals in vitro. Abstract 542, 12th CROI 2005, Boston.

37. Trkola A, Ketas TJ, Nagashima KA, et al. Potent, broad-spectrum inhibition of HIV type 1 by the CCR5 monoclonal antibody PRO 140. J Virol 2001, 75:579-88. Original-Artikel: http://jvi.asm.org/cgi/content/full/75/2/579?view=full&pmid=11134270

38. van Rij RP, Visser JA, Naarding M, et al. In vivo evolution of X4 HIV-1 variants in the natural course of infection coincides with reduced sensitivity to CXCR4 antagonists. Abstract 395, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

39. Wang X, Douglas S, Lai JP, et al. Neurokinin-1 receptor antagonist inhibits drug-resistant HIV-1 infection of monocyte-derived macrophages in vitro. Abstract 511, 13th CROI 2006, Denver.

40. Westby M, Lewis M, Whitcomb J, et al. Emergence of CXCR4-using human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) variants in a minority of HIV-1-infected patients following treatment with the CCR5 antagonist maraviroc is from a pretreatment CXCR4-using virus reservoir. J Virol 2006, 80:4909-20. http://amedeo.com/lit.php?id=16641282

41. Westby M, Smith-Burchnell C, Mori J, et al. Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. J Virol 2006 Dec 20, Epub ahead of print. http://amedeo.com/lit.php?id=17182681

42. Wilkin T, Su Z, Kuritzkes D, et al. Co-receptor tropism in patients screening for ACTG 5211, a phase 2 study of vicriviroc, a CCR5 Inhibitor. Abstract 655, 13th CROI 2006, Denver.

43. Wong R, Bodard V, Metz M, et al. Understanding the interactions between CXCR4 and AMD 11070, a first-in-class small-molecule antagonist of the HIV coreceptor. Abstract 495, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29751.htm

Fusions-Inhibitoren (zu T-20 siehe oben)

Obwohl mit T-20 der erste Entry-Inhibitor ein Fusions-Inhibitor (FI) war, ist auf diesem Gebiet derzeit noch wenig Neues in Sicht. Die meist notwendigen subkutanen Injektionen schrecken Patienten und Behandler ab – in der HAART-Ära sind die Ansprüche gestiegen. Ob die „small molecule"-FIs, eine neue Gruppe oral verfügbarer FIs, wirksam sind, muss sich erst zeigen (Jiang 2004+2005).

T-649 ist ein T-1249-Analogon, das wie T-20 an die HR2-Region von gp41 bindet. Allerdings überlappt sich die Bindungsstelle nur teilweise mit der von T-20 (Derdeyn 2001). Auch für T-649 wurden Resistenzmechanismen entdeckt (Heil 2002), und nach dem Ende von T-1249 ist es fraglich, ob es mit T-649 weiter geht.

FP-21399 wird von Lexigen (früher: Fuji ImmunoPharmaceutical) entwickelt. Bei einer einmaligen Dosis wurde es gut vertragen, die häufigsten Nebenwirkungen waren Hautverfärbungen. Die ersten Daten überzeugten nicht – nur bei 2 von 13 HIV-Patienten sank die Viruslast um mindestens eine Logstufe nach 4 Wochen (Dezube 2000). Seitdem wurde es ruhig – Entwicklung sehr fraglich.

TRI-999 und **TRI-1144** sind zwei neue Zweit-Generations-FIs, die von Trimeris in Zusammenarbeit mit Roche entwickelt werden (Delmedico 2006). Potenz und Pharmakokinetik dieser Peptide sollen gegenüber T-20 nach Untersuchungen an Affen deutlich verbessert sein. Zwar ist die Gabe via Injektionen weiterhin notwendig, möglicherweise aber nur einmal pro Woche. Daten zu Untersuchungen am Menschen liegen bislang nicht vor, es soll wohl mit TRI-1144 weiter gehen.

Sifuvirtide ist ein neuer FI, der in China entwickelt wird. In Affen zeigte sich eine längere Halbwertszeit gegenüber T-20, allerdings ist die orale Gabe ebenfalls nicht möglich (Dai 2005). Angeblich laufen Phase-1-Studien am Menschen.

Aus den Augen, aus dem Sinn: Gestoppte Entry-Inhibitoren

- AMD 3100 (CXCR4A), AnorMed, Kardiotoxizität
- SCH-C/Ancriviroc (CCR5A), Schering-Plough, Herzrhythmusstörungen
- TAK-779, TAK-220 (CCR5A), Takeda, ersetzt durch TAK-652
- Aplaviroc/GW873140/AK602 (CCR5A), GSK, Hepatotoxizität
- BMS-806 (Attachment-Inhibitor), schlechte Pharmakokinetik
- Pro-542 (Attachment-Inhibitor), Progenics, konzentriert sich auf Pro-140
- T-1249 (Fusioninhibitor), Roche/Trimeris, mangelnde Erfolgsaussicht

Literatur zu neuen Fusions-Inhibitoren

1. Dai SJ, Dou GF, Qiang XH, et al. Pharmacokinetics of sifuvirtide, a novel anti-HIV-1 peptide, in monkeys and its inhibitory concentration in vitro. Acta Pharmacol Sin 2005, 26:1274-80. http://amedeo.com/lit.php?id=16174446
2. Delmedico M, Bray B, Cammack N, et al. Next generation HIV peptide fusion inhibitor candidates achieve potent, durable suppression of virus replication in vitro and improved pharmacokinetic properties. Abstract 48, 13th CROI 2006, Denver.
3. Derdeyn C, Decker J, Sfakiands J, et al. Sensitivity of HIV-1 to fusion inhibitors is modulated by coreceptor specificity and involves distinct regions of gp41. Abstract 75, 1st IAS 2001, Buenos Aires, Argentina.
4. Dezube BJ, Dahl TA, Wong TK, et al. A fusion inhibitor (FP-21399) for the treatment of HIV infection: a phase I study. J Infect Dis 2000, 182: 607-10. http://amedeo.com/lit.php?id=10915097
5. Heil M, Decker J, Sfakianos J, et al. Analysis of patient-derived HIV-1 isolates suggests a novel mechanism for decreased sensitivity to inhibition by T-20 and T-649. Abstract 392, 9th CROI 2002, Seattle.
6. Jiang S, Lu H, Liu S, Zhao Q, He Y, Debnath AK. N-substituted pyrrole derivatives as novel human immunodeficiency virus type 1 entry inhibitors that interfere with the gp41 six-helix bundle formation and block virus fusion. Antimicrob Agents Chemother 2004, 48:4349-59. http://amedeo.com/lit.php?id=15504864
7. Jiang S, Lu H, Liu S, et al. Small molecule HIV entry inhibitors targeting gp41. Abstract TuOa0201. 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.

Integrase-Inhibitoren

Allgemeines

Die Entwicklung der Integrasehemmer verlief lange schleppend. Es fehlte an geeigneten Untersuchungsmethoden, den Integrase-hemmenden Effekt potentieller Substanzen zu testen, einige Substanzen waren zudem zu toxisch. Erst etwa ab 2000 begann die Entwicklung an Fahrt aufzunehmen. Damals wurde das Prinzip der Strangtransfer-Inhibition aufgedeckt (Hazuda 2000). Seit 2005 geht es nun auch in klinischen Studien rasant voran, und spätestens nach den ersten Daten zu Raltegravir (MK-0518, siehe unten) sind die Integrasehemmer die wohl mit den meisten Hoffnungen besetzte neue Substanzgruppe in der HIV-Therapie. Schon jetzt zeichnet sich ab, dass sie die antiretrovirale Therapie verändern werden.

Die Integrase ist neben der Reversen Transkriptase und der Protease eines der drei Schlüsselenzyme im HIV-1-Replikationszyklus. Dieses aus 288 Aminosäuren bestehende und vom HIV-*pol*-Gen kodierte Enzym ist bei der Integration viraler DNA in die Wirts-DNA im Zellkern involviert und für die Vermehrung von HIV essentiell (Nair 2002). Dieser Umstand macht es zu einem interessanten Ansatzpunkt antiviraler Medikamente. Ein weiterer, zumindest theoretischer Vorteil: in menschlichen Zellen gibt es wahrscheinlich keine Integrase.

Die Integration viraler DNA verläuft über mindestens vier Schritte, die theoretisch alle durch verschiedene Integrasehemmer inhibiert werden können und hier nur grob vereinfacht dargestellt werden. Analog zu den Entry-Inhibitoren wird man in der Zukunft aber möglicherweise unterschiedliche Wirkstoffgruppen unterscheiden (Reviews: Pommier 2005, Lataillade 2006).

Die Schritte sind wie folgt:

1. Bindung des Integrase-Enzyms im Zytoplasma an die virale DNA: Dadurch entsteht ein relativ stabiler sogenannter Präintegrationskomplex → Pyranodipyrimidine können als Integrase-DNA-Bindungshemmer diesen Schritt unterbinden.
2. 3'-Prozessierung: In einem ersten katalytischen Schritt schneidet die Integrase ein Dinukleotid an beiden Enden der viralen DNA heraus und produziert nun neue 3'-Hydroxylenden innerhalb des Präintegrationskomplexes → sogenannte Prozessierungsinhibitoren sind Styrylquinolone oder Diketosäuren.
3. Strangtransfer: Nach dem der so veränderte Präintegrationskomplex durch Kernporen in den Zellkern eingeschleust wurde, bindet die Integrase an die Wirts-DNA. Dabei vermittelt sie das Andocken und die irreversible Bindung der Hydroxylenden der viralen DNA an die Phosphodiesterbrücken der Wirts-DNA → dieser Schritt wird durch die beiden momentan am weitesten entwickelten Integrasehemmer Raltegravir und Elvitegravir, so genannte Strangtransfer-Inhibitoren (STIs), gehemmt.
4. Lückenreparatur: Die Kombination aus viraler DNA und Wirtszell-DNA ist ein intermediäres Produkt mit Lücken, welche durch wirtszelleigene Reparaturenzyme repariert werden. Hierfür ist möglicherweise keine Integrase mehr not-

wendig → die Reparatur kann aber durch zum Beispiel Methylxanthine gehemmt werden.

Wie bei allen neuen Wirkstoffklassen sind auch bei den Integrase-Inhibitoren derzeit noch viele Fragen offen. Zwar ist die Verträglichkeit über einige Wochen gut zu sein, über Langzeittoxizitäten ist jedoch nichts bekannt. Das gilt auch für die Resistenzentwicklung, eine klassenübergreifende Kreuzresistenz durch einzelne Resistenzmutationen scheint nach ersten Labordaten möglich. Im Folgenden soll kurz auf einige Substanzen näher eingegangen werden.

Einzelsubstanzen

Raltegravir (Isentress®, MK-0518) ist ein Integrasehemmer (genauer: Strangtransfer-Inhibitor, STI) der Firma MSD und momentan die wohl spannendste neue Substanz in der HIV-Therapie überhaupt. Raltegravir ist ein Naphtyridincarboxamid mit einer breiten Wirkung gegen R5- und X4-trope Viren. Sogar HIV-2 wird supprimiert. Unter Monotherapie sank die Viruslast nach 10 Tagen um 1,7-2,2 Logstufen (Markowitz 2006). Die Daten einer Phase-II-Studie sind noch beeindruckender (Grinsztejn 2006): 116 Patienten mit langer Vortherapie (im Median 10 Jahre, ca. 30 % waren ohne eine andere aktive Substanz im Resistenztest) erhielten zweimal täglich 200-600 mg Raltegravir oder Plazebo. Nach 8 Wochen hatten 63-67 % gegenüber 8 % im Plazeboarm eine Viruslast unter 50 Kopien/ml – für derart intensiv vortherapierte Patienten ein außergewöhnliches Ergebnis. Bestätigt wurde es durch BENCHMRK-1 und -2, zwei große Phase III-Studien, in denen 699 Patienten mit Dreiklassen-Resistenz entweder 2 x 400 mg Raltegravir täglich oder Plazebo zu einer optimierten Therapie erhielten (Cooper 2007, Steigbigl 2007). Nach 16 Wochen hatten 79 % (versus 43 %) eine Viruslast unter 400 Kopien/ml erreicht. Selbst unter jenen Patienten, in denen nach dem genotypischem Resistenztest zu Beginn keine einzige aktive Substanz mehr benutzt werden konnte, lag die Rate bei epochalen 57 % (versus 10 %). Die Verträglichkeit war in diesen Studien zudem sehr gut und mit dem Plazeboarm vergleichbar. Ebenfalls ermutigend waren die Resultate einer doppelblind randomisierten Phase-II-Studie an 197 therapienaiven Patienten. Diese erhielten bei einem Backbone aus TDF+FTC entweder Efavirenz oder verschiedene Dosen Raltegravir (Markowitz 2006). Der Anteil der Patienten unter 50 Kopien/ml stieg in den Raltegravir-Armen schneller als unter Efavirenz und war nach 24 Wochen in allen Armen mindestens genauso hoch. Die Verträglichkeit von Raltegravir war auch hier sehr gut, ZNS-Störungen oder Dyslipidämien wurden weniger beobachtet als unter Efavirenz (Teppler 2006).

Die Daten zur Resistenzentwicklung sind noch limitiert, es scheint aber wenigstens zwei genetische Resistenzpfade zu geben, entweder über die Mutation N155H oder über Q148K/R/H, die im katalytischen Kern der Integrase lokalisiert sind (Cooper 2007). Die Plasmaspiegel werden durch Atazanavir deutlich erhöht (Mistry 2006), dagegen durch Tipranavir reduziert – eine Kombination scheint ungünstig. Sehnlichst erwartet wird das Expanded Access-Programm, das für Anfang 2007 angekündigt ist. Für viele Patienten mit multiresistenten Viren ist Raltegravir eine Hoffnung, die HIV-Infektion wieder kontrollieren zu können.

Elvitegravir (**GS 9137**, früher **JTK-303**) ist ein Integrasehemmer von Gilead, der biochemisch den Chinolon-Antibiotika ähnelt (Sato 2006). Wie Raltegravir hemmt auch Elvitegravir den Strangtransfer. Einzeldosen waren oral bioverfügbar, sicher

und gut verträglich (Kawaguchi 2006), und in vitro besteht ein Synergismus mit anderen Medikamenten (Matsuzaki 2006). In einer Studie an 40 HIV-Patienten (therapienaiv und vorbehandelt) sank die Viruslast nach 10 Tagen Monotherapie um etwa 2 Logstufen (DeJesus 2006). Wesentlicher Nachteil scheint zu sein, dass Elvitegravir mit 100 mg Ritonavir geboostert werden muss (Kearney 2006), doch ist dafür dann wohl die tägliche Einmalgabe möglich. Die vorläufigen Daten einer Phase-II-Studie, in der 278 Patienten entweder drei geboosterte Dosen (20, 50 und 125 mg) Elvitegravir oder einen neuen geboosterten PI erhielten, zeigten ein gutes Ansprechen (Zolopa 2007). Zwar musste der 20 mg-Arm wegen hoher Versagensrate abgebrochen werden, dafür erreichten in den höher dosierten Armen mehr Patienten nach 16 Wochen eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (ca. 40 versus 30 %). Vor vorschnellen Vergleichen mit den Raltegravir-Daten sei gewarnt, da diese Studie anders konzipiert war – es wurde gegen einen aktiven PI und nicht gegen Plazebo verglichen. Die Verträglichkeit war wie bei Raltegravir sehr gut.

Auch bei Elvitegravir lassen sich durch in-vitro Passagen Resistenzmutationen selektionieren, und es scheint ebenfalls mindestens zwei Resistenzpfade über T66I oder E92Q zu geben (Jones 2007). Vor allem E92Q scheint für eine hohe Resistenz (36-fach) zu sorgen. Teilweise überlappen sich die Resistenzen von Elvitegravir und Raltegravir, klassenübergreifende Kreuzresistenzen könnten also möglich sein (Kodama 2006, Jones 2007). Klinische Daten werden diese Befürchtungen hoffentlich widerlegen.

GSK 364735 ist ein Integrasehemmer von GSK, der zusammen mit der Firma Shionogi entwickelt wird. Nach dem Ende Brecanavirs ist die GSK-Pipeline relativ leer geworden, so dass man sich vermutlich verstärkt dieser Substanz widmen wird. In einer Phase-I-Studie an 79 gesunden Probanden wurden zwischen 50 und 400 mg täglich gut vertragen (Reddy 2007), Phase-II-Studien sind im Gange.

Literatur zu Integrase-Inhibitoren

1. Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, et al. Results of BENCHMRK-1, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. Abstract 105aLB, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30687.htm
2. DeJesus E, Berger D, Markowitz M, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naive and treatment-experienced patients. J AIDS 2006, 43:1-5. http://amedeo.com/lit.php?id=16936557
3. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, et al. Potent antiretroviral effect of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. Abstract 159LB, 13th CROI 2006, Denver.
4. Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. Science 2000, 287:646-50. http://amedeo.com/lit.php?id=10649997
5. Jones G, Ledford RM, yu F, et al. In vitro resistance profile of HIV-1 mutants selected by the HIV-1 integrase inhibitor, GS-9137 (JTK-303). Abstract 627, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29251.htm
6. Kawaguchi I, Ishikawa T, Ishibashi M, Irie S, Kakee A. Safety and pharmacokinetics of single oral dose of JTK-303/GS 9137, a novel HIV integrase inhibitor, in HIV healthy volunteers. Abstract 580, 13th CROI 2006, Denver.
7. Kearney B, Mathias A, Zhong L, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of GS-9137 an HIV integrase inhibitor in treatment-naive and experienced patients. Abstract 73, 7th Int Workshop Clin Pharm HIV Therapy 2006, Lisbon, Portugal.
8. Kodama E, Shimura K, Sakagami Y, et al. In vitro antiviral activity and resistance profile of a novel HIV integrase inhibitor JTK-303/GS-9137. Abstract H-254, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
9. Lataillade M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. AIDS Patient Care STDS 2006, 20:489-501. http://amedeo.com/lit.php?id=16839248
10. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals. J AIDS 2006, 43:509-515. http://amedeo.com/lit.php?id=17133211
11. Markowitz M, Nguyen B-Y, Gotuzzo F, et al. Potent antiretroviral effect of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment-naive HIV-1 infected patients. Abstract THLB0214, XVI IAC 2006, Toronto.
12. Matsuzaki Y, Watanabe W, Yamataka K, et al. JTK-303/GS 9137, a novel small-molecule inhibitor of HIV-1 integrase: anti-HIV activity profile and pharmacokinetics in animals. Abstract 508, 13th CROI 2006, Denver.
13. Mistry C, Wenning A, Merschman S, et al. Atazanavir and ritonavir increase plasma levels of MK-0518. Abstract P291, 8th ICDTHI 2006, Glasgow.
14. Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. Rev Med Virol 2002, 12:179-93. http://amedeo.com/lit.php?id=11987143
15. Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. Nat Rev Drug Discov 2005, 4:236-48. http://amedeo.com/lit.php?id=15729361

16. Reddy S, Min S, Borland J, et al. A double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled, single and repeat dose-escalation study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor GSK364735 in healthy subjects. Abstract 562, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28885.htm

17. Sato M, Motomura T, Aramaki H, et al. Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics. J Med Chem 2006, 49:1506-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16509568

18. Steigbigel R, Kumar R, Eron J, et al. Results of BENCHMRK-2, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. Abstract 105bLB, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30688.htm

19. Teppler H, Azrolan N, Chen J, et al. Differential effect of MK-0518 and efavirenz on serum lipids and lipoproteins in antiretroviral therapy (ART)-naive patients. Abstract H-256a. 46th ICAAC 2006, San Francisco.

20. Zolopa A, Mullen M, Berger D, et al. The HIV integrase inhibitor GS9137 demonstrates potent ARV activity in treatment-experienced patients. Abstract 143 LB, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30571.htm

Maturations-Inhibitoren

Maturations-Inhibitoren („Reifungshemmer“) hemmen die HIV-Replikation in einer späten Phase des Vermehrungszyklus, nämlich bei der Knospung neuer Virionen. Wie bei den Integrasehemmern war 2005 das Jahr der Initialzündung: auch hier wurde erstmals in vivo eine antiretrovirale Wirkung nachgewiesen.

Bevirimat (PA-457) ist ein Derivat der Betulinsäure, die als Triterpencarbonsäure aus Birkenrinde isolierbar ist. Bevirimat (Hersteller: Panacos) hemmt die Replikation in einer späten Phase des Vermehrungszyklus, nämlich bei der Knospung bzw. Reifung neuer Virionen (Li 2003). Durch Bevirimat wird die Umwandlung des Kapsid-Precursor (p25) in das reife Kapsid-Protein (p24) gehemmt, es entstehen nicht-infektiöse Viren. Aufgrund seines neuartigen Wirkmechanismus wirkt Bevirimat auch gegen resistente Viren. Nachdem Anfang 2005 erste Ergebnisse einer kleinen Studie an HIV-Patienten veröffentlicht worden waren (Martin 2005), wurden im Herbst 2005 die Daten einer plazebokontrollierten IIa-Studie publiziert, in der die Patienten 10 Tage eine orale, einmal tägliche Monotherapie mit PA-457 erhalten hatten (Beatty 2005). Im 200 mg-Arm, der höchsten Dosierung, wurde im Median ein Absinken der Viruslast von 1,03 Logstufen erreicht, in der 100 mg-Gruppe immerhin noch 0,48 Logstufen. Allerdings gab es auch Patienten, bei denen keine Effekte auf die Viruslast nachweisbar waren. Erfreulich ist dagegen die lange Halbwertszeit, die einmal tägliche Gabe wird möglich sein (Smith 2006). Bislang wurde Bevirimat gut vertragen. Resistenzen traten im Menschen bislang nicht auf, allerdings konnten im Labor Resistenzmutationen im Kapsid- und im Gag-Zielgen selektioniert werden. Da dies Punktmutationen waren, wird eine niedrige Resistenzbarriere befürchtet. Resistente Mutanten haben dafür wohl eine geringe Replikationsfitness als Wildtyp-Viren (Adamson 2006). Auch wirkt Bevirimat mit anderen antiviralen Substanzen synergistisch (Kilgore 2006).

UK-201844 – ist ein Maturationsinhibitor von Pfizer. Er wurde entdeckt, nachdem man mehr als eine Million (!) Substanzen gescreent hatte (Blair 2006). Der Wirkmechanismus scheint in einer Interaktion mit der gp160-Prozessierung zu liegen, die zur Produktion nicht-infektiöser Viren führt.

Maturationsinhibitoren sind zweifellos eine interessante neue Substanzklasse. Sie müssen jetzt den steinigen Weg der Phase IIb/Phase III-Studien gehen, und ob es zum Beispiel Bevirimat als Prototyp je in die Klinik schaffen wird, bleibt noch unklar. Spannend ist jedoch schon jetzt zu sehen, dass HIV nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch von einer neuen Seite attackiert werden kann. Andererseits: HIV wird vermutlich neue Möglichkeiten finden, sich der Wirkung zu entziehen…

Literatur zu Maturations-Inhibitoren

1. Adamson C, Salzwedel K, Castillo A, et al. Viral resistance to PA-457, a novel inhibitor of HIV-1 maturation. Abst. 156, 13th CROI 2006, Denver.
2. Beatty G, Jacobson J, Lalezari J, et al. Safety and Antiviral Activity of PA-457, the First-In-Class Maturation Inhibitor, in a 10-Day Monotherapy Study in HIV-1 Infected Patients. Abstract Abstract H-416D, 45th ICAAC 2005, Washington.
3. Blair W, Cao J, Jackson L, et al. Execution of a high throughput HIV-1 replication screen and the identification of a novel small molecule inhibitor that targets HIV-1 envelop maturation. Abstract 50LB, 13th CROI 2006, Denver.
4. Kilgore N, Reddick M, Zuiderhof M, et al. The first-in-class maturation inhibitor, PA-457, is a potent inhibitor of HIV-1 drug-resistant isolates and acts synergistically with approved HIV drugs in vitro. Abstract 509, 13th CROI 2006, Denver.
5. Li F, Goila-Gaur R, Salzwedel K, et al. PA-457: a potent HIV inhibitor that disrupts core condensation by targeting a late step in Gag processing. Proc Natl Acad Sci U S A 2003, 100:13555-60. http://amedeo.com/lit.php?id=14573704
6. Martin D, and others. The safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple oral doses of PA-457, the first-in-class HIV maturation inhibitor, in healthy volunteers. Abstract 551. 12th CROI 2005, Boston.
7. Martin D, Jacobson J, Schurmann D, et al. PA-457, the first-in-class maturation inhibitor, exhibits antiviral activity following a single oral dose in HIV-1-infected patients. Abstract 159, 12th CROI 2005, Boston.
8. Smith P, Forrest A, Beatty G, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of PA-457 in a 10-day multiple dose monotherapy trial in HIV-infected patients. Abstract 52, 13th CROI 2006, Denver.

Immuntherapien

Neben der "herkömmlichen" ART werden auch immunomodulatorische Therapiestrategien erprobt (Reviews: Mitsuyasu 2002, Sereti 2001). Den Beweis eines klinischen Benefits sind bislang jedoch alle Therapien schuldig geblieben. Einige Ansätze sollen dennoch im Folgenden kurz angerissen werden.

Interleukin-2 (IL-2, Aldesleukin, Proleukin®) ist ein Zytokin, das von aktivierten T-Zellen produziert wird und die Proliferation und Zytokinproduktion von T-, B- und NK-Zellen anregt (Review: Anaya 2005). Zugelassen ist es in Deutschland zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Schon Anfang der 90er Jahre wurde IL-2 intravenös bei HIV-Infizierten eingesetzt (Wood 1993), inzwischen wird es subkutan appliziert. Der wohl wichtigste Effekt sind CD4- und CD8-Zellanstiege (Kovacs 1996). Initial steigen meist Memory-Zellen, gefolgt von naiven T-Zellen (Chun 1999, Carcelain 2003). Der CD4-Nadir ist prädiktiv für den Anstieg (Markowitz 2003). Die „gewonnenen“ CD4-Zellen haben wahrscheinlich die gleiche Qualität wie „normale“ CD4-Zellen (Valdez 2003). Wo die CD4-Zellanstiege herrühren, wird noch diskutiert. Einige Autoren vermuten eine periphere Expansion (Lu 2003) oder messen dem Thymus entscheidende Bedeutung zu (Carcelain 2003). Nach neueren Studien beruht der Effekt vor allem auf einem reduzierten T-Zell-Turnover bzw. Zelltod (Kovacz 2005, Sereti 2005, Vento 2006).

Die Dauer einer Therapiepause kann nicht verlängert werden, wenn vorher IL-2 gegeben wird (Henry 2006). Unklar bleibt, ob die CD4-Zellanstiege unter IL-2 einen klinischen Benefit haben. Selbst die für diese Frage konzipierten, über viele Jahre angelegten Studien ESPRIT und SILCAAT werden angesichts der niedrigen Zahl klinischer Ereignisse wohl keine endgültigen Antworten geben können.

ESPRIT (http://www.espritstudy.org) ist eine Studie, in der rund 4.000 Patienten mit mehr als 300 CD4-Zellen/µl zusätzlich zu HAART entweder IL-2 oder Plazebo erhalten (Emery 2002). Nach drei Zyklen hatten im IL-2-Arm 64 % der Patienten einen CD4-Zellanstieg von mindestens 200/µl (Weiss 2003).

SILCAAT ist ähnlich, aber für Patienten mit 50-299 CD4-Zellen/µl vorgesehen. Diese erhalten in 8-Wochen-Abständen 6 Zyklen IL-2 subkutan über 5 Tage. Nach Einschluss von 1.957 Patienten wurde die Studie 2002 gestoppt, weil sie der Herstellerfirma zu teuer wurde. Inzwischen läuft SILCAAT doch weiter. In ersten Analysen (Levy 2003) fand sich für 449 Patienten nach einem Jahr ein medianer

CD4-Zellanstieg von 123/µl. Der Zugewinn war bei besseren CD4-Zellen zur Baseline höher. Es scheint sich abzuzeichnen, dass ein einmal zerstörtes Immunsystem selbst mit IL-2 nur schwer wieder auf die Beine kommt.

Fazit: Derzeit muss die Gabe von IL-2 skeptisch beurteilt werden. Aus unserer Sicht gibt es nur vereinzelt Patienten, die für einen therapeutischen Heilversuch in Frage kommen. Dieses sind vor allem solche mit fehlendem immunologischen Ansprechen trotz guter Virussuppression, bei denen die CD4-Zellen auch nach längerer Zeit niedrig bleiben (Crespo 2006). Ob man bei diesen Patienten, die nur selten an AIDS erkranken, nicht einfach nur Laborkosmetik betreibt, ist unklar.

Tabelle 3.1: Größere, randomisierte Interleukin-2-Studien bei HIV-Patienten

Studie	n	Patienten (CD4 Median zur Baseline)	Dosis von Interleukin-2 (MIU)	Wesentliche Ergebnisse (jeweils mit versus ohne IL-2)
ANRS 079 Levy 2001	118	PI-naiv CD4 200-550	2 x 5 für 5 Tage 10 Zyklen	Medianer CD4-Anstieg 865 versus 240 nach 74 Wochen VL kein Unterschied
ACTG 328 Mitsuyasu 2001	174	HAART CD4 264	1 x 7.5 für 5 Tage alle 8 Wo	Medianer CD4-Anstieg 614 versus 396 nach 84 Wochen
CPCRA 059 Abrams 2002	511	HAART CD4 > 300	2 x 1.5-7.5 für 5 Tage alle 8 Wo	CD4-Anstieg in den IL-2-Armen um 251 höher zu Mo 12, kein Unterschied in der Viruslast
Lalezari 2002	115	HAART CD4 < 300	1 x 1.2 täglich über 6 Mo	Kein Unterschied bei CD4-, wohl aber NK- und naiven CD4-Zellen
ANRS 082 Katlama 2002	72	HAART CD4 < 200	2 x 4.5 für 5 Tage alle 6 Wo	Medianer CD4-Anstieg 51 versus 11 nach 24 Wochen
Davey 2000	82	HAART CD4 2-500	2 x 7.5 für 5 Tage alle 6 Wo	Medianer CD4-Anstieg 384 versus 64 nach 52 Wochen VL –0,28 versus 0,09 log (p=.03)
ACTG 248 Vogler 2004	115	ART CD4 3-700	1 x 1.0 täglich	Kein signifikante Unterschiede

VL = Viruslast, MIU = Million International Units

Interleukin-12 stimuliert T-Lymphozyten und NK-Zellen, und die Substanz scheint in der Lage zu sein, eine Th1-vermittelte Immunantwort zu generieren. In einer randomisierten Phase-I-Studie mit 100 ng/kg 2 x/Woche wurde die Substanz zwar gut vertragen, sie hatte jedoch keinen Effekt auf Lymphozytensubpopulationen, antigenspezifische Immunantwort oder Viruslast (Jacobson 2002). Eine Weiterentwicklung ist fraglich, dies gilt auch für **Interleukin-10** (Angel 2000) oder **Interleukin-15** (Ahmad 2005). Im HAART-Zeitalter liegt die Messlatte für experimentelle Therapien immer höher.

Interleukin-7 scheint vielversprechender zu sein. Dieses Zytokin spielt eine fundamentale Rolle in der T-Zell-Homöostase und beeinflusst u.a. die Bildung und Reifung von CD4-Zellen. In zwei Pilotstudien erhielten 6 bzw. 16 HIV-Patienten verschiedene Dosen subkutan injiziert (Levy 2007, Sereti 2007). In beiden Studien

wurden gute CD4-Zellanstiege beobachtet bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, die IL-2 typischen Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Wenn sich diese Ergebnisse bestätigen lassen, könnte Interleukin-7 durchaus eine Option für Patienten werden, deren Immunrekonstitution trotz guter Virussuppression unter HAART mangelhaft bleibt – man darf gespannt sein, wie es mit IL-7 weiter geht.

Andere Immuntherapien als Interleukine (alphabetisch geordnet)

Der Prototyp einer therapeutischen Impfung erlitt schon vor Jahren Schiffbruch – Remune®, ein von dem Team um den verstorbenen Jonas Salk entwickelter Impfstoff, der aus einem seiner Hüllproteine (gp120) beraubten Virus besteht und tatsächlich eine HIV-Immunantwort induzieren kann, scheint keine klinischen Vorteile zu bringen. Eine Studie wurde im Mai 1999 vorzeitig abgebrochen. Mehr als 2.500 Patienten hatten im Mittel 89 Wochen an dieser weltweiten Studie teilgenommen, die die zusätzliche Gabe von Remune® zu HAART untersuchte. Neben fehlendem klinischen Benefit waren noch nicht einmal Vorteile hinsichtlich CD4-Zellen oder Viruslast nachweisbar (Kahn 2000).

Cyclosporin A (Sandimmun®) – je weniger das Immunsystem aktiviert ist, desto weniger Substrat bzw. Replikationsmöglichkeiten gibt es für HIV – ein verlockender theoretischer Ansatz. Cyclosporin, das sonst zur Prophylaxe von Organtransplantat-Abstoßungem eingesetzt wird, könnte solch ein Inaktivator des Immunsystems sein (Rizzardi 2002). In klinischen Studien enttäuschte Cyclosporin A allerdings: es hat weder Einfluss auf CD4/CD8-Zellzahlen noch auf die Expression von Aktivierungsmarkern (Calabrese 2002, Lederman 2006). Cyclosporin A hat daher für chronisch infizierte HIV-Patienten wohl keine Zukunft. Ob es in der akuten HIV-Infektion einen Sinn hat, muss noch geklärt werden.

G-CSF, GM-CSF sind bei HIV-Patienten aus verschiedenen Gründen eingesetzt worden. Das Zytokin G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) gibt es als Filgastrim (Neupogen®), Pegfilgastrim (Neulasta®) und Lenograstim (Granocyte®). GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) gibt es als Sargramostim (Prokine®) oder als Molgramostim (Leucomax®). G-CSF hat bei HIV-Patienten eine Zulassung bei andauernden Neutropenien bei fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen. Insbesondere bei Chemotherapie oder myelosuppressiven Medikamenten wie Ganciclovir oder AZT kann die Gabe sinnvoll sein. Bei neutropenen HIV-Patienten werden bakterielle Infektionen signifikant reduziert. In einer randomisierten Studie an 258 HIV-neutropenen Patienten mit CD4-Zellen unter 200/µl lag die Rate schwerer Neutropenien nach 24 Wochen bei 2 versus 22 % in der Kontrollgruppe (Kuritzkes 1998). Die Inzidenz bakterieller Infektionen sank um 31 %, die Zahl der Krankenhaustage durch bakterielle Infektionen um 45 %. Ein Effekt auf die HIV-Viruslast war nicht erkennbar. Sogar ein Überlebensvorteil durch G-CSF wurde bei Patienten mit CMV-Retinitis gezeigt (Davidson 2002).

GM-CSF erreichte in drei doppelblind-randomisierten Studien einen leichten Abfall der HIV-Viruslast (Angel 2000, Skowron 1999, Brites 2000), in einer Studie an Patienten mit unkontrollierter Infektion kam es allerdings zu einem leichten Anstieg (Jacobson 2003). Während längerer Therapiepausen scheint durch GM-CSF ein übermäßiger CD4-Zellabfall verhindert werden zu können (Fagard 2003). Derartige

Ansätze können angesichts der Kosten und Nebenwirkungen außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen werden.

Hydroxyurea (HU, Litalir®) ist ein altes Chemotherapeutikum, das noch heute bei chronischen myeloproliferativen Erkrankungen eingesetzt wird. Es hemmt die DNA-Synthese über die Ribonukleotid-Reduktase und führt zu einem intrazellulären Mangel an Deoxynukleosid-Triphosphaten. Schon 1994 wurden synergistische Effekte mit DDI auf die HIV-Replikation gezeigt (Lori 1994). 1998 sorgte dann eine Schweizer Studie an 144 Patienten für Aufsehen: Nach 12 Wochen erreichten unter HU 54 % versus 28 % im Plazeboarm eine Viruslast unter 200 Kopien/ml (Rutschmann 1998). Richtig in Mode kam HU schließlich mit dem Fall des „Berlin-Patienten" – jenem Patienten, der in der akuten Infektion u.a. auch HU eingenommen hatte und später auch ohne HAART ohne messbare Plasmavirämie blieb (Lisziewicz 1999). Lag es am HU? Kleinere Studien schienen das zu bestätigen (Hellinger 2000, Lori 1999, Rodriguez 2000), und viele Ärzte fingen an, HU zu verschreiben, sogar Kindern. Manch einer träumte von einer billigen Option für Afrika.

Die Hoffnungen schwanden schnell. Vor allem die Kombination mit DDI+D4T erwies sich als problematisch - die Polyneuropathie-Rate stieg auf fast 30/100 Patientenjahre (Moore 2000). In ACTG 5025, in der HU als „Stabilisator" einer virologisch suffizienten Therapie getestet wurde, ereigneten sich drei Todesfälle durch Pankreatitiden (Havlir 2001). Das Pankreatitis-Risiko für DDI vervierfacht sich durch HU (Moore 2001). Mindestens drei Studien zeigten außer Toxizität keinerlei positiven Effekt (Blanckenberg 2004, Stebbing 2004, Swindells 2005). Auch in der randomisierten Studie zur Primärinfektion blieb es ohne Wirkung – der Berlin-Patient ließ sich nicht „reproduzieren" (Zala 2002).

Fazit: Außerhalb von Studien hat HU nichts mehr in der HIV-Therapie zu suchen, auch wenn nach neueren Daten niedrige Dosen besser sein sollen (Lori 2005). Und: es muss eine relevante Fragestellung vorliegen. Momentan ist keine zu erkennen.

Interferone haben einen antiretroviralen Effekt (Mildvan 1996), er liegt unter 3 Mio. IE täglich bei 0,5–1 Logstufen (Haas 2000, Hatzakis 2001). Weil Interferone subkutan gespritzt werden müssen und nicht unerhebliche Nebenwirkungen haben, sind sie in der HIV-Therapie zuletzt nicht weiter verfolgt worden. Ob die Pegylierung der Interferone daran etwas ändern wird, scheint fraglich.

Kortikosteroide wurden und werden immer wieder diskutiert. Kontrollierten Studien hielt diese Therapie bislang nicht stand. In einer plazebokontrollierten Studie mit 0,5 mg Prednison/kg über 8 Wochen zeigten sich keine Effekte hinsichtlich CD4-Zellen oder Viruslast (McComsey 2001). In ACTG 349 erhielten 24 Patienten in einem doppelblind randomisierten Design 40 mg Prednison pro Tag oder nicht (Wallis 2003). Nach 8 Wochen wurde ein Trend zugunsten höherer CD4-Zellen im Prednison-Arm beobachtet (> 40 %, p=0,08), doch kein Effekt hinsichtlich Aktivierungsmarker oder Apoptose. Zwei Patienten unter Prednison entwickelten eine Hüftkopfnekrose. Spätestens nach dieser Studie sollte man sich den Einsatz von Steroiden aus „immunologischen" Gründen gut überlegen. Dennoch ist eine große randomisierte Studie in Deutschland mit niedrigen Dosen in Planung.

Murabutide ist ein synthetisches Muramyldipeptid mit einer Vielzahl von Effekten auf das Immunsystem. So kann es die unspezifische Resistenz gegenüber Infektionen erhöhen, antiinflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren induzieren und die antiviralen Effekte von Zytokinen wie IL-2 oder Interferon verstärken. Bei

HIV-Patienten ist es vor allem in Frankreich als Immunmodulator eingesetzt worden, allerdings mit mäßigem Effekt (Bahr 2003).

Mycophenol (Cellcept®) ist ein Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und wird sonst zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungen sowie bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Durch die Hemmung der Lymphozyten-Proliferation sollen Zielzellen reduziert und so die HIV-Replikation gehemmt werden. Erste Berichte scheinen einen Effekt auf die Viruslast zumindest in einigen Patienten zu belegen (Margolis 2002, Press 2002). Ob dies randomisierten Studien standhalten wird, erscheint aber fraglich (Sankatsing 2004, Margolis 2006).

THC, Cannabinoide haben keinen Effekt. Eine prospektiv-randomisierte Studie, in der die Patienten zu einer HAART entweder Marihuana rauchten, THC-Tabletten (Dronabinol, Marinol) oder Plazebo erhielten, ergab nach drei Wochen keine Effekte auf Lymphozytensubpopulationen und -funktion (Bredt 2002) – schaden tat THC, das über das Cytochrom p450-System abgebaut wird, allerdings auch nicht, was Viruslast und Plasmaspiegel anging (Abrams 2003).

Literatur zu Immuntherapien

1. Abrams DI, Bebchuk JD, Denning ET, et al. Randomized, open-label study of the impact of two doses of subcutaneous recombinant interleukin-2 on viral burden in patients with HIV-1 infection and CD4+ cell counts of >or=300/mm3: CPCRA 059. J AIDS 2002; 29: 221-31. http://amedeo.com/lit.php?id=11873071
2. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med 2003; 139:258-66. http://amedeo.com/lit.php?id=12965981
3. Ahmad A, Ahmad R, Iannello A, et al. IL-15 and HIV infection: lessons for immunotherapy and vaccination. Curr HIV Res 2005, 3:261-70. http://amedeo.com/lit.php?id=16022657
4. Angel JB, High K, Rhame F, et al. Phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced HIV disease: effect on infections, CD4 cell counts and HIV suppression. Leukine/HIV Study Group. AIDS 2000, 14:387-95. http://amedeo.com/lit.php?id=10770541
5. Angel JB, Jacobson MA, Skolnik PR, A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-10 in HIV-infected subjects. AIDS 2000; 14:2503-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11101061
6. Anaya JP, Sias JJ. The use of interleukin-2 in human immunodeficiency virus infection. Pharmacotherapy 2005, 25:86-95. http://amedeo.com/lit.php?id=15767224
7. Bahr GM, De La Tribonniere X, et al. Clinical and immunological effects of a 6 week immunotherapy cycle with murabutide in HIV-1 patients with unsuccessful long-term antiretroviral treatment. J Antimicrob Chemother 2003, 51:1377-88. http://amedeo.com/lit.php?id=12716777
8. Blanckenberg DH, Wood R, Horban A, et al. Evaluation of nevirapine and/or hydroxyurea with nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive HIV-1-infected subjects. AIDS 2004, 18:631-40. http://amedeo.com/lit.php?id=15090768
9. Bredt BM, Higuera-Alhino D, Shade SB, et al. Short-term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-1-infected patients. J Clin Pharmacol 2002; 42:82S-89S. http://amedeo.com/lit.php?id=12412840
10. Brites C, Gilbert MJ, Pedral-Sampaio D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and nucleoside analogue therapy in AIDS. J Infect Dis 2000, 182: 1531-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11023477
11. Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J, et al. Placebo-controlled trial of Cyclosporin-A in HIV-1 disease: Implications for solid organ transplantation. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29:359-362. http://amedeo.com/lit.php?id=11917239
12. Carcelain G, Saint-Mezard P, Altes HK, et al. IL-2 therapy and thymic production of naive CD4 T cells in HIV-infected patients with severe CD4 lymphopenia. AIDS 2003;17:841-50. http://amedeo.com/lit.php?id=12660531
13. Chun TW, Engel D, Mizell SB, et al. Effect of interleukin-2 on the pool of latently infected, resting CD4+ T cells in HIV-1-infected patients receiving HAART. Nat Med 1999, 5:651-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10371503
14. Crespo M, Caragol I, Falcó V, et al. Efficacy of recombinant interleukin-2 in patients with advanced HIV-1 infection and blunted immune response to HAART. Abstract 494, 13th CROI 2006, Denver.
15. Davey RT JR, Murphy RL, Graziano FM, et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with ART: A randomized controlled trial. JAMA 2000, 284: 183-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10889591
16. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. AIDS 2002, 16: 757-65. http://amedeo.com/lit.php?id=11964532
17. Emery S, Abrams DI, Cooper DA, et al. The evaluation of subcutaneous proleukin (interleukin-2) in a randomized international trial: rationale, design, and methods of ESPRIT. Control Clin Trials 2002; 23:198-220. http://amedeo.com/lit.php?id=11943448
18. Fagard C, Le Braz M, Gunthard H, et al. A controlled trial of GM-CSF during interruption of HAART. AIDS 2003, 17:1487-92. http://amedeo.com/lit.php?id=12824786
19. Haas DW, Lavelle J, Nadler JP, et al. A randomized trial of interferon alpha therapy for HIV type 1 infection. AIDS Res Hum Retrovir 2000, 16:183-90. http://amedeo.com/lit.php?id=10710206
20. Hatzakis A, Gargalianos P, Kiosses V, et al. Low-dose IFN-alpha monotherapy in treatment-naive individuals with HIV-1 infection: evidence of potent suppression of viral replication. J Interferon Cytokine Res 2001, 21:861-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11710999
21. Havlir DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. AIDS 2001; 15: 1379-88. http://amedeo.com/lit.php?id=11504959
22. Hellinger JA, Iwane MK, Smith JJ, et al. A randomized study of the safety and antiretroviral activity of hydroxyurea combined with didanosine in persons infected with HIV type 1. J Infect Dis 2000, 181: 540-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10669337
23. Hengge UR, Goos M, Esser S, et al. Randomized, controlled phase II trial of subcutaneous interleukin-2 in combination with HAART in HIV patients. AIDS 1998; 12: F225-34. http://amedeo.com/lit.php?id=9863864
24. Henry K, Katzenstein D, Cherng DW, et al. A pilot study evaluating time to CD4 T-cell count <350 cells/mm(3) after treatment interruption following antiretroviral therapy +/- interleukin 2: results of ACTG A5102. J AIDS 2006, 42:140-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16760795

25. Jacobson JM, Lederman MM, Spritzler J, et al. GM CSF induces modest increases in plasma HIV type 1 RNA levels and cd4+ lymphocyte counts in patients with uncontrolled HIV infection. J Infect Dis 2003; 188: 1804-14. http://amedeo.com/lit.php?id=14673758

26. Jacobson MA, Spritzler J, Landay A, et al. A Phase I, placebo-controlled trial of multi-dose recombinant human interleukin-12 in patients with HIV infection. AIDS 2002; 16:1147-54. http://amedeo.com/lit.php?id=12004273

27. Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, et al. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10(6)/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. JAMA 2000, 284:2193-202. http://amedeo.com/lit.php?id=11056590

28. Katlama C, Carcelain G, Duvivier C, et al. Interleukin-2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite HAART: the ILSTIM study - ANRS 082. AIDS 2002; 16: 2027-34. http://amedeo.com/lit.php?id=12370501

29. Kovacs JA, Lempicki RA, Sidorov IA, et al. Induction of prolonged survival of CD4+ T lymphocytes by intermittent IL-2 therapy in HIV-infected patients. J Clin Invest 2005; 115: 2139-2148. http://amedeo.com/lit.php?id=16025158

30. Kovacs JA, Vogel S, Albert JM, et al. Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the HIV. N Engl J Med. 1996, 335:1350-6. http://amedeo.com/lit.php?id=8857018

31. Kuritzkes DR, Parenti D, Ward DJ, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. AIDS 1998, 12:65-74. http://amedeo.com/lit.php?id=9456256

32. Lalezari JP, Beal JA, Ruane PJ, et al. Low-dose daily subcutaneous interleukin-2 in combination with HAART in HIV+ patients: a randomized controlled trial. HIV Clin Trials 2000, 1:1-15. http://amedeo.com/lit.php?id=11590500

33. Lederman MM, Smeaton L, Smith KY, et al. Cyclosporin A provides no sustained immunologic benefit to persons with chronic HIV-1 infection starting suppressive antiretroviral therapy: results of ACTG 5138. JID 2006, 194:1677-85. http://amedeo.com/lit.php?id=17109339

34. Levy Y, Capitant C, Lascaux AS, et al. Effect of subcutaneous IL-2 therapy combined with HAART in HIV-infected patients: results of the ANRS 079 randomized trial. Abstract 344, 8th CROI 2001, Chicago. http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/344.htm

35. Levy Y, Durier C, Lascaux AS, et al. Sustained control of viremia following therapeutic immunization in chronically HIV-1-infected individuals. AIDS 2006, 20:405-413. http://amedeo.com/lit.php?id=16439874

36. Levy Y, Gahery-Segard H, Durier C, et al. Immunological and virological efficacy of a therapeutic immunization combined with interleukin-2 in chronically HIV-1 infected patients. AIDS 2005, 19:279-86. http://amedeo.com/lit.php?id=15718838

37. Levy Y, Mitsuyasu R, Tambusi G, et al. CD4 count increases in patients with CD4 counts of 50-300 treated with intermittent IL-2: immunologic results from the study of IL-2 in combination with active antiretroviral therapy (SILCAAT) trial; Abstract F14/3, 9th EACS 2003, Warsaw

38. Levy Y, Weiss L, Viard JP, et al. Repeated r-hIL-7 doses improve T-cell recovery in HIV-1-infected patients enrolled in a Phase I/II multicentric studx. Abstract 127, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29048.htm

39. Lisziewicz J, Foli A, Wainberg M, Lori F. Hydroxyurea in the treatment of HIV infection: clinical efficacy and safety concerns. Drug Saf 2003; 26:605-24. http://amedeo.com/lit.php?id=12814330

40. Lisziewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. NEJM 1999, 340:1683-4.

41. Lori F, Foli A, Groff A, et al. Optimal suppression of HIV replication by low-dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic ('virostatic') mechanisms. AIDS 2005, 19:1173-81. http://amedeo.com/lit.php?id=15990570

42. Lori F, Jessen H, Lieberman J, et al. Treatment of HIV infection with hydroxyurea, didanosine, and a protease inhibitor before seroconversion is associated with normalized immune parameters and limited viral reservoir. J Infect Dis 1999, 180: 1827-32. http://amedeo.com/lit.php?id=10558937

43. Lori F, Malykh A, Cara A, et al. Hydroxyurea as an inhibitor of HIV-type 1 replication. Science 1994, 266:801-5. http://amedeo.com/lit.php?id=7973634

44. Losso MH, Belloso WH, Emery S, et al. A randomized, controlled, phase II trial comparing escalating doses of subcutaneous interleukin-2 plus antiretrovirals versus antiretrovirals alone in HIV-infected patients with CD4+ cell counts /=350/mm3. J Infect Dis 2000, 181:1614-21. http://amedeo.com/lit.php?id=10823761

45. Lu AC, Jones EC, Chow C, et al. Brief Report: Increases in CD4+ T lymphocytes occur without increases in thymic size in hiv-infected subjects receiving interleukin-2 therapy. J AIDS 2003; 34:299-303. http://amedeo.com/lit.php?id=14600575

46. Margolis D, Mukherjee L, Hogg E, et al. A phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of b-D-2,6-diaminopurine dioxolane vs DAPD + mycophenolate mofetil in treatment-experienced Subjects (ACTG 5165). Abstract 517, 13th CROI 2006, Denver.

47. Margolis DM, Kewn S, Coull JJ, et al. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. J AIDS 2002, 31:45-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12352149

48. Markowitz N, Bebchuk JD, Abrams DI. Nadir CD4+ T cell count predicts response to subcutaneous recombinant interleukin-2. Clin Infect Dis 2003; 37:e115-20. http://amedeo.com/lit.php?id=14523786

49. McComsey GA, Whalen CC, Mawhorter SD, et al. Placebo-controlled trial of prednisone in advanced HIV-1 infection. AIDS 2001;15:321-7.

50. Mildvan D, Bassiakos Y, Zucker ML, et al. Synergy, activity and tolerability of zidovudine and interferon-alpha in patients with symptomatic HIV-1 infection: ACTG 068. Antivir Ther 1996; 1: 77-88. http://amedeo.com/lit.php?id=11321183

51. Mitsuyasu R, Pollard R, Gelman R, Weng D. Prospective randomized controlled phase II study of HAART with continuous IV or subcutaneous interleukin-2 in HIV-infected patients with CD4+ counts of 50-350 cells/mm3: ACTG 328--final results at 84 weeks. Abstract 17, 8th CROI 2001, Chicago. http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/17.htm

52. Mitsuyasu R. Immune therapy: non-HAART management of HIV-infected patients. J Infect Dis 2002, 185 (Suppl 2): S115-22. http://amedeo.com/lit.php?id=12001032

53. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. AIDS 2001, 15:617-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11316999

54. Moore RD, Wong WM, Keruly JC, McArthur JC. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. AIDS 2000, 14: 273-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10716503

55. Press N, Kimel G, Harris M, et al. Case series assessing the safety of mycophenolate as part of multidrug rescue treatment regimens. HIV Clin Trials 2002, 3:17-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11819181

56. Rizzardi GP, Harari A, Capiluppi B, et al. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with HAART. J Clin Invest 2002, 109:681-688. http://amedeo.com/lit.php?id=11877476

57. Rodriguez CG, Vila J, Capurro AF,. Combination therapy with hydroxyurea versus without hydroxyurea as first line treatment options for antiretroviral-naive patients. HIV Clin Trials 2000, 1:1-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11590492

58. Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. A placebo-controlled trial of didanosine plus stavudine, with and without hydroxyurea, for HIV infection. The Swiss HIV Cohort Study. AIDS 1998, 12: F71-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9631134

59. Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. Didanosine plus stavudine with or without hydroxyurea in HIV-1-infected patients: 1 year follow-up. Antivir Ther 1998, 3 (Suppl 4): 65-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10723515

60. Sankatsing SU, Jurriaans S, van Swieten P, et al. Highly active antiretroviral therapy with or without mycophenolate mofetil in treatment-naive HIV-1 patients. AIDS 2004, 18:1925-31. http://amedeo.com/lit.php?id=15353978

61. Sereti I, Imamichi H, Natarajan V, et al. In vivo expansion of CD4+CD45RO−CD25+ T cells expressing foxP3 in IL-2-treated HIV-infected patients. J Clin Invest 2005; 115: 1839-1847. http://amedeo.com/lit.php?id=15937547

62. Sereti I, Lane HC. Immunopathogenesis of HIV: implications for immune-based therapies. Clin Infect Dis 2001, 32: 1738-55. http://amedeo.com/lit.php?id=11360217

63. Sereti I, Aga E, Spritzler J, et al. rhIL-7 in HIV-1-infected subjects with CD4 T-cell count > 100 cells/ul and viral load < 50.000 copies/ml: results from a randomized, placebo-controlled, double-blinded study (ACTG 5214). Abstract 128, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28735.htm

64. Skowron G, Stein D, Drusano G, et al. The safety and efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Sargramostim) added to indinavir- or ritonavir-based antiretroviral therapy: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. J Infect Dis 1999, 180:1064-71. http://amedeo.com/lit.php?id=10479132

65. Stebbing J, Nelson M, Orkin C, et al. A randomized trial to investigate the recycling of stavudine and didanosine with and without hydroxyurea in salvage therapy (RESTART). J Antimicrob Chemother 2004, 53:501-5. http://amedeo.com/lit.php?id=14762056

66. Stellbrink HJ, van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). AIDS 2002, 16:1479-87. http://amedeo.com/lit.php?id=12131185

67. Swindells S, Cohen CJ, Berger DS, et al. Abacavir, efavirenz, didanosine, with or without hydroxyurea, in HIV-infected adults failing initial nucleoside/protease inhibitor-containing regimens. BMC Infect Dis 2005, 5:23. http://amedeo.com/lit.php?id=15819974

68. Tavel JA, Sereti I, Walker RE, A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of intermittent administration of interleukin-2 and prednisone in subjects infected with human immunodeficiency virus. J Infect Dis 2003;188:531-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12898439

69. Valdez H, Mitsuyasu R, Landay A, et al. Interleukin-2 Increases CD4+ lymphocyte numbers but does not enhance responses to immunization: results of A5046s. J Infect Dis 2003; 187:320-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12552459

70. Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Interleukin-2 therapy and CD4+ T cells in HIV-1 infection. Lancet 2006, 367:93-5.

71. Vogler MA, Teppler H, Gelman R, et al. Daily low-dose subcutaneous interleukin-2 added to single- or dual-nucleoside therapy in HIV infection does not protect against CD4+ T-cell decline or improve other indices of immune function: results of a randomized controlled clinical trial (ACTG 248). J AIDS 2004, 36:576-87. http://amedeo.com/lit.php?id=15097300

72. Wallis RS, Kalayjian R, Jacobson JM, et al. A Study of the immunology, virology, and safety of prednisone in hiv-1-infected subjects with CD4 cell counts of 200 to 700 mm-3. J AIDS 2003; 32: 281-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12626887

73. Weiss L, Aboulhab J, Babiker GA, et al. Preliminary results of ESPRIT (Evaluation of Subcutaneous Proleukin in a Randomised International Trial): baseline predictors of CD4 T-cell response to Interleukin-2. Abstract 13, 2nd IAS 2003, Paris.

74. Wood R, Montoya JG, Kundu SK, Schwartz DH, Merigan TC. Safety and efficacy of polyethylene glycol-modified interleukin-2 and zidovudine in HIV type 1 infection: a phase I/II study. J Infect Dis 1993, 167:519-25. http://amedeo.com/lit.php?id=8095058

75. Zala C, Salomon H, Ochoa C, et al. Higher rate of toxicity with no increased efficacy when hydroxyurea is added to a regimen of stavudine plus didanosine and nevirapine in primary HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 368-73. http://amedeo.com/lit.php?id=11917241

4. Therapieziele

Christian Hoffmann

Im täglichen Durcheinander von CD4-Zellen und Viruslast, Routinelabor, genotypischen und phänotypischen Resistenzbestimmungen, Tropismus und HLA-Typisierung sowie Plasmaspiegeln sollte man das wichtigste Ziel jeder antiretroviralen Therapie nicht aus den Augen verlieren: *Das Leben der Patienten bei möglichst guter Gesundheit und hoher Lebensqualität zu verlängern*.

Dies bedeutet, dass nicht nur opportunistische Infektionen und Malignome, sondern auch Nebenwirkungen vermieden werden sollen. Die antiretrovirale Therapie sollte das Leben möglichst wenig beeinträchtigen. Mögen hohe CD4-Zellen und eine niedrige Viruslast hilfreich sein auf dem Weg zu einem gesunden Patienten: Die Frage nach dem Befinden ist mindestens so wichtig wie die Werte! Selbst den Patienten ist mitunter der Blick auf das Wesentliche versperrt. Der Arztfrage „Wie geht es Ihnen?“ wird dann, mit Blick auf die neueste CD4-Zellzahl in der Kurve, entgegnet: „Das frage ich Sie!“

Es lohnt sich daher für Patienten und Behandler durchaus, sich beizeiten darüber bewusst zu werden, was man eigentlich erreichen will. Eine Behandlung, die nur zum Ziel hat, die Laborwerte zu verbessern, und die dabei das körperliche und seelische Befinden der Patienten aus dem Auge verliert, ist keine gute. Der Patient wird behandelt, nicht die Viruslast.

Therapieerfolg und Therapieversagen

Erfolg und Versagen einer Therapie lassen sich nach virologischen, immunologischen und klinischen Kriterien beurteilen. Obwohl sie oft zusammen hängen, sollte man diese Kriterien auseinander halten.

Am frühesten erkennbar ist meist der *virologische* Therapieerfolg bzw. das virologische Therapieversagen. Damit sind meist Abfall bzw. fehlender Abfall oder gar Anstieg der Viruslast gemeint. Ihm folgt mit oft leichter zeitlicher Verzögerung der *immunologische* Therapieerfolg, gemessen an den CD4-Zellen, oder das immunologische Therapieversagen. Das *klinische* Therapieversagen wird, wenn überhaupt, meist erst viel später sichtbar – erst werden die Werte schlecht, dann der Patient. Der klinische Therapieerfolg ist von beschwerdefreien Patienten oft überhaupt nicht spürbar. Obwohl das Risiko für opportunistische Infektionen unter HAART schon nach drei Monaten in etwa halbiert ist (Ledergerber 1999) – was alles durch HAART verhindert wurde, merkt der Patient nicht.

Virologischer Therapieerfolg und -Versagen

Als virologischer Therapieerfolg gilt gemeinhin eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Dem liegt die Erfahrung zugrunde, dass eine Therapie umso dauerhafter wirkt, je schneller und vor allem je tiefer die Viruslast abfällt (Kempf 1998, Powderly 1999). Schon im INCAS-Trial war das relative Risiko für ein Therapieversagen (definiert als Anstieg auf über 5.000 Kopien/ml) bei Patienten, die eine Viruslast unter 20 Kopien/ml erreicht hatten, 20 Mal niedriger als bei denen, die nie unter 400 Kopien/ml gekommen waren (Raboud 1998). Ob diese aus

der frühen HAART-Ära gewonnenen Daten heute noch gültig sind, ist freilich nicht geklärt.

Die Viruslast sinkt unter HAART biphasisch. Einem anfänglich sehr schnellen Abfall in den ersten Wochen folgt eine längere Phase, in der die Plasmavirämie nur allmählich abnimmt. Ein Wert unterhalb der Nachweisgrenze sollte nach etwa 3-4 Monaten erreicht werden. Bei anfangs sehr hoher Viruslast kann dies bisweilen noch länger dauern. Eine Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze nach 6 Monaten ist hingegen fast immer als Versagen zu werten. Das gleiche gilt für eine wieder ansteigende Viruslast, bei der – nach einer kurzfristigen Kontrolle – überlegt werden sollte, was an der Therapie (Resorption, Resistenzen, Compliance?) verbessert werden kann.

Das virologische Therapieversagen ist bereits früh erkennbar – eine erste Kontrolle nach vier Wochen ist daher nicht nur aus psychologischen Gründen für den Patienten („die Viren gehen runter und die Helferzellen steigen") sinnvoll; sie liefert auch wichtige Hinweise für den weiteren Erfolg der Therapie. Liegt die Viruslast nach vier Wochen HAART nicht wenigstens unter 5.000 Kopien/ml, wird ein späteres Therapie-Versagen wahrscheinlich (Maggiolo 2000). Wessen Viruslast nicht nach 8 Wochen unter 500 Kopien/ml oder wenigstens eine Logstufe niedriger liegt als zur Baseline, wird nach 24 Wochen nur in 9 % weniger als 500 Kopien/ml erreichen (Demeter 2001). Einer neueren prospektiven Studie zufolge lässt sich das Ansprechen nach 48 Wochen sogar schon nach 7 Tagen voraussagen (Haubrich 2007) – eine Kontrolle zu einem so frühen Zeitpunkt ist jedoch keine Routine.

Die Grenze von 50 Kopien/ml als Erfolgskriterium ist willkürlich gewählt. Sie wird bedingt durch die derzeit verfügbaren Methoden zur Viruslastbestimmung. Ob 60 Kopien/ml wirklich ungünstiger sind als 30 Kopien/ml und somit als ein geringerer Therapieerfolg zu werten sind, ist noch nicht bewiesen. Bei diesen niedrigen Werten müssen außerdem Messunsicherheiten berücksichtigt werden. Eine nur einmalig auf geringe Werte angestiegene Viruslast („Blip") hat häufig keine Relevanz (s. unten). Zu unterscheiden sind Blips allerdings von niedriger, aber immer wieder messbarer Viruslast (50-400 Kopien/ml). Bei diesen Patienten sind häufig Resistenzen nachweisbar – in einer Studie war dies in 43 % der Fall (Nettles 2004).

Eine Viruslast „unter der Nachweisgrenze" bedeutet nur eine Viruslast unter 50 Kopien/ml, nicht mehr und nicht weniger. Zahlreiche Studien deuten an, dass Replikation und damit Resistenzbildung selbst dann weiter stattfinden. 50 Viruskopien/ml bedeuten bei grob geschätzten 5 Liter Blut allein in diesem Kompartiment 250.000 Viren; hinzu kommt ein Vielfaches dieses Wertes in den lymphatischen Organen. Angesichts dieser Zahlen erscheint es theoretisch möglich, dass auch eine geringfügige, noch messbare Virämie langfristig ein höheres Resistenzrisiko birgt. Vielleicht gibt es einen relevanten Unterschied zwischen 100 Kopien/ml und 10 Kopien/ml, was das Resistenzrisiko betrifft, und wir wissen es nur noch nicht.

Die wichtigsten Risikofaktoren für ein virologisches Therapieversagen sind die antiretrovirale Vorbehandlung (vorbestehende Resistenzen) und eine schlechte Compliance (Review: Deeks 2000). Ob darüber hinaus bei therapienaiven Patienten die Höhe der Viruslast und die CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt des Therapiebeginns eine Rolle spielen, ist bislang nicht schlüssig bewiesen. In mehreren Kohorten zeigte sich kein Zusammenhang (Cozzi Lepri 2001, Phillips 2001, Le Moing 2002). Siehe dazu auch die Diskussion in *Wann mit HAART anfangen?*, Seite 174.

Viele andere Faktoren mit Einfluss auf den Therapieerfolg sind wahrscheinlich noch gar nicht bekannt. Ein neues Feld, das derzeit ganz am Anfang steht, aber sicher erheblich an Bedeutung gewinnen wird, ist die Pharmakogenetik. Sie erforscht individuelle genetische Faktoren, die den Therapieerfolg beeinflussen. Bislang werden hauptsächlich Faktoren aufgedeckt, die Unverträglichkeiten oder Allergien gegen z. B. Abacavir oder Nevirapin (siehe dort) vorhersagen, doch es mag eines Tages Tests geben, die helfen, die antiretrovirale Therapie noch mehr zu individualisieren und den virologischen Therapieerfolg zu verbessern. Dies reicht von individueller Dosierung bis hin zu Tests, die das Ansprechen voraussagen – bei den CCR5-Antagonisten vermutlich schon bald Routine (Review: Haas 2006).

Die gute Nachricht einstweilen: Morbidität und Mortalität lassen sich auch dann signifikant senken, wenn der virologische Therapieerfolg nicht vollständig ist, die Viruslast also nicht unter die Nachweisgrenze reduziert wird (Mezzaroma 1999, Deeks 2000, Grabar 2000). Dies ist wichtig bei Patienten, deren therapeutische Möglichkeiten begrenzt sind. Es kann bei diesen Patienten bisweilen vernünftiger sein, sich von der Viruslast als wichtigstem Erfolgsparameter vorübergehend zu verabschieden (siehe auch *Salvage-Kapitel*, Seite 220) und die Stabilisierung der CD4-Zellen zum vorrangigen Ziel zu machen. Oft bleiben die Patienten auch bei insuffizienter Virussuppression relativ lange immunologisch stabil. In einer Kohortenstudie zeigte sich, dass die CD4-Zellen nicht abfallen, so lange die Viruslast unter 10.000 Kopien/ml oder wenigstens 1,5 Logstufen unter dem individuellen Setpoint bleibt (Lederberger 2004).

Allerdings: Durch neue Substanzen und neue Wirkstoffklassen ist heute wieder mehr möglich geworden als noch vor einigen Jahren. Im Zeitalter von T-20, Tipranavir, Darunavir, Etravirin, Maraviroc und Raltegravir sollte auch bei intensiv vorbehandelten Patienten wieder versucht werden, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken.

Wie lange hält der virologische Therapieerfolg an?

Es ist wenig darüber bekannt, wie lange die Therapien wirken. Das Gerücht, jeder Therapieerfolg würde nur einige Jahre halten, hält sich indes noch immer hartnäkkig. Es stammt noch aus den Anfangszeiten von HAART. Damals wurden allerdings viele Patienten noch inadäquat behandelt bzw. waren zuvor mit Mono- und Zweifachtherapien vorbehandelt worden und hatten somit umfangreiche Resistenzen generiert. Bei diesen Patienten war die Wirkdauer der Therapie tatsächlich oft begrenzt, da oft nur eine einzige Punktmutation ausreichte, um das ganze Regime auszuhebeln. In der heutigen Zeit, gerade bei therapienaiven Patienten ohne vorbestehende Mutationen, ist das Risiko für ein Therapieversagen deutlich geringer geworden.

Zwar überschauen wir erst zehn Jahre HAART, aber erstaunlich viele Patienten sind auch nach so langer Zeit noch unter der Nachweisgrenze. Dies gilt vor allem für jene Patienten, die von Anfang an nach heutigen Maßstäben adäquat behandelt wurden (Beginn mit Dreifachtherapie und/oder zügige Umstellung mehrerer Substanzen). In einer der wenigen Studien mit längerem Follow-up wurden 336 antiretroviral naive Patienten untersucht, die innerhalb von 24 Wochen eine Viruslast von unter 50 Kopien erreichten (Phillips 2001). Nach 3,3 Jahren lag das Risiko für einen viralen Rebound bei 25,3 % und war damit auf den ersten Blick relativ hoch. Bei

genauerer Analyse hatte jedoch ein großer Teil der Patienten mit viralem Rebound die HAART unterbrochen. Ein echtes virales Versagen hatten nur 14 Patienten, was einem Risiko von 5,2 % nach 3,3 Jahren entsprach. Mehr noch: Das Risiko für ein virologisches Versagen nahm mit der Zeit signifikant ab! In der Phase II-Studie M97-720, in der ursprünglich 100 Patienten auf D4T+3TC+Lopinavir/r eingestellt wurden, waren in der ITT-Analyse immerhin 62 % noch nach sechs Jahren unter 50 Kopien/ml, in der On-Treatment-Analyse sogar 98 % (Gulick 2004). Zu einem echten virologischen Versagen war es nur sehr selten gekommen. In der Merck-035-Subanalyse wurden die Patienten unter AZT+3TC+Indinavir ebenfalls sechs Jahre beobachtet – hier waren in der ITT-Analyse zuletzt immerhin noch 58 % unter der Nachweisgrenze, obwohl die Patienten mit Nukleosidanaloga vorbehandelt gewesen waren (Gulick 2003).

Diese Studien zeigen eindeutig, dass die Viruslast bei vielen Patienten auch für viele Jahre, vielleicht sogar Jahrzehnte, unter der Nachweisgrenze bleiben kann – immer vorausgesetzt, dass die Therapie nicht unterbrochen werden muss. Resistenzen sind also keineswegs unvermeidbar. Dies wird auch von Kohortenstudien bestätigt, in denen virologisches Therapieversagen deutlich seltener geworden ist in den letzten Jahren (Lohse 2005, Lampe 2006). HAART wird immer besser. Waren es 1996 nur 58 % der Patienten, die eine Viruslast unter 500 Kopien/ml erreichten, so schafften dies in 2003 schon 83 % (May 2006).

Blips – liegt ein virologisches Versagen vor?

Unter Blips versteht man vorübergehende, fast immer in niedrigen Bereichen liegende Anstiege der Viruslast – sofern jeweils vorher und danach die Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml lag. Man braucht also mindestens drei Messungen der Viruslast, um einen Blip als solchen identifizieren zu können. Blips sind ein häufiges Phänomen bei HIV-Patienten unter HAART und bei 20-40 % zu beobachten (Sungkanuparph 2005). Patienten und Behandler werden durch die Blips oft verunsichert: kündigt sich hier ein Therapieversagen an?

Obwohl Studien nahelegen, dass dies mittelfristig nicht der Fall ist (Havlir 2001, Moore 2002, Sklar 2002, Mira 2003, Sungkanuparph 2005), sind die Ursachen für Blips weitgehend unerforscht. Klar zu sein scheint, dass kein Zusammenhang mit der Compliance besteht, wie man vielleicht auf den ersten Blick vermuten könnte (Di Mascio 2003, Miller 2004). Möglicherweise spielen eher immunologische Mechanismen bei der Blip-Entstehung eine Rolle. Je früher Patienten im Verlauf der Infektion behandelt werden bzw. je höher die CD4-Zellen zu Therapiebeginn sind, desto seltener scheinen Blips aufzutreten (Di Mascio 2003+2004, Sungkanuparph 2005). Einen Zusammenhang mit bestimmten antiretroviralen Kombinationen scheint es nicht zu geben – in einer großen Kohorte (Sungkanuparph 2005) lag die Häufigkeit der Blips unter NNRTIs bei 34 %, unter PIs bei 33 %, und auch die Höhe der Blips war gleich (im Median 140 bzw. 144 Kopien/ml). In beiden Gruppen lag das Risiko eines virologischen Versagens bei ca. 8 % nach 2 Jahren. Eine wichtige Erkenntnis war, dass die Blips auch unter NNRTIs das Risiko nicht erhöhten, was angesichts der schnellen Resistenzentwicklung unter NNRTIs theoretisch befürchtet worden war. Die Ergebnisse wurden inzwischen bestätigt (Martinez 2005).

Aber was bedeuten nun eigentlich Blips? Anfang 2005 wollte es die Arbeitsgruppe um Bob Siliciano ganz genau wissen. In einer aufwändigen Studie wurden zehn

wackeren Patienten, bei denen die Viruslast mindestens sechs Monate unter 50 Kopien/ml gelegen hatte, über einen Zeitraum von 3-4 Monate alle 2-3 Tage (!) Blut abgenommen (Nettles 2005). Resultat: je mehr man sucht, desto eher wird man fündig. Bei neun der zehn Patienten war während der Beobachtungszeit mindestens eine vorübergehende Viruslast über 50 Kopien/ml messbar. Der Blip war allerdings jeweils moderat, lag im Median bei 79 Kopien/ml und reichte von 51 bis 201 Kopien/ml. Die Blips waren weder mit klinischen Daten noch mit niedrigeren Plasmaspiegeln oder Resistenzen assoziiert. Dies ließ die Autoren folgern, dass Blips (mit niedrigen messbaren Werten) vor allem biologische bzw. statistische Zufälle repräsentieren und nichts mit Therapieversagen zu tun haben. Bei einem geschätzten Steady-State-Level der Viruslast von etwa 20 Kopien/ml streuten die Werte einfach im Sinne einer Zufallsverteilung. 96 % der so zufällig verteilten Messwerte lägen allerdings unterhalb von 200 Kopien/ml, weshalb man sich erst bei höheren Blips Gedanken machen müsse. Zu beachten sind schließlich auch andere Faktoren, die für intermittierende Virämien verantwortlich sein können. In einer großen retrospektiven Analyse waren in 26 % interkurrierende Infekte die Ursache (Easterbrook 2002). So können während einer Lues die Viruslast deutlich ansteigen und die CD4-Zellen abfallen (Buchacz 2004). Auch während Impfungen kann die Viruslast vorübergehend ansteigen (Kolber 2002).

Fazit: Nach dem jetzigen Stand sollte eine HAART auch bei wiederholten Blips nicht geändert werden. Bei hohen Blips (> 200-500 Kopien/ml) ist jedoch Vorsicht geboten. Blips sind ausserdem von niedrigen, wiederholt messbaren Plasmavirämien zu unterscheiden, bei denen das Resistenzrisiko wohl doch erhöht ist (Gunthard 1998, Nettles 2004). Obwohl keine Beziehung zu Compliance oder Medikamentenspiegel vorzuliegen scheint, sollten Blips Anlass sein, mit den Patienten mal wieder über die Compliance zu sprechen. Über Compliance kann man nicht oft genug reden. Werden die Medikamente regelmäßig genommen oder wird gelegentlich eine Ration ausgelassen? Werden die Einnahmemodalitäten (nüchtern oder zum Essen) ausreichend beachtet?

All dies sollte bedacht werden, bevor man eine Therapie umstellt. Jede neue Therapie kann neue Probleme aufwerfen. Deswegen sollte jede vermeintlich angestiegene Viruslast kurzfristig kontrolliert werden, bevor die Therapie geändert wird.

Immunologischer Therapieerfolg und –Versagen

Unter dem immunologischen Therapieerfolg wird ein Anstieg der CD4-Zellen verstanden, er ist jedoch nicht genauer definiert. Je nach Studie werden Anstiege *um* 50, 100 oder 200 CD4-Zellen/µl oder Anstiege *auf* über 200 oder über 500 CD4-Zellen/µl als Erfolg gewertet. Als Versagen wird meist ein fehlender Anstieg oder ein Absinken bezeichnet. Individuell ist der immunologische Therapieerfolg unter HAART schwer vorauszusagen. Er kann extrem variieren. Wie auch der Abfall der Viruslast verläuft der Anstieg der CD4-Zellen biphasisch. Nach einem ersten, oft raschen Anstieg in den ersten drei bis vier Monaten verlangsamt sich die Geschwindigkeit merklich. In einer prospektiven Studie an fast 1.000 Patienten stiegen die CD4-Zellen in den ersten drei Monaten im Median monatlich um 21,2 CD4-Zellen/µl, in den folgenden Monaten nur noch um 5,5 CD4-Zellen/µl (Le Moing 2002). Ob sich das Immunsystem auch nach längerer Virussuppression kontinuierlich weiter restauriert oder ob nach drei oder vier Jahren ein Plateau erreicht ist, wird kontrovers diskutiert (Smith 2004, Viard 2004). Nach unserer Erfahrung gibt

es beides: Patienten, deren CD4-Zellen auch nach fünf oder sechs Jahren noch immer langsam steigen, und Patienten, deren CD4-Zellen schon nach relativ kurzer Zeit auf einem Niveau stagnieren. Individuell ist der immunologische Erfolg nicht vorhersehbar. Aber: je niedriger die CD4-Zellen waren, umso unwahrscheinlicher wird eine Normalisierung (Valdez 2002, Kaufmann 2003+2005). Oft erholt sich das Immunsystem nicht vollständig: In der Schweizer Kohorte erreichten von 2235 Patienten, die 1996-97 eine HAART begannen, nur 39 % CD4-Zellen über 500/µl (Kaufmann 2003). Möglicherweise gibt der Anstieg während der ersten Monate Hinweise dafür, wie gut sich das Immunsystem restaurieren wird (Kaufmann 2005).

Der immunologische Therapieerfolg ist nicht zwingend an eine maximale Virussuppression gebunden – auch bei partieller Suppression können sich die CD4-Zellen erholen (Kaufmann 1998, Mezzaroma 1999, Ledergerber 2004). Auch die Höhe der Viruslast ist nicht wichtig – entscheidend scheint zu sein, dass sie niedriger bleibt als vor Therapie (Deeks 2002, Ledergerber 2004). Angesichts der vielen Faktoren, die die Regenerationskapazität des Immunsystems beeinflussen können (s. unten), ist es meist nicht sinnvoll, die CD4-Zellen als entscheidendes Erfolgskriterium heranzuziehen. Der virologische Erfolg ist dafür besser geeignet. Sofern sich die CD4-Zellen einmal normalisiert haben, ist ein signifikanter Abfall selten, so lange die Viruslast unter der Nachweisgrenze bleibt (Phillips 2002). Der immunologische Therapieerfolg muss dann nicht ständig überprüft werden.

Diskordantes Ansprechen

Ein diskordantes Ansprechen liegt vor, wenn die Therapieziele – klinisch, immunologisch und virologisch – nicht alle erreicht werden (Tabelle 4.1). So kann die Therapie virologisch erfolgreich sein, ohne immunologisch Effekte zu zeigen; trotz nicht nachweisbarer Viruslast dümpeln die CD4-Zellen herum (Piketty 1998, Renaud 1999, Grabar 2000, Piketty 2001). Umgekehrt kann eine HAART erhebliche CD4-Zellanstiege bewirken, obwohl die Viruslast nachweisbar bleibt.

Tabelle 4.1: Therapieerfolg in prospektiven Kohortenstudien

Erfolg von HAART	Grabar 2000 n = 2236	Piketty 2001 n = 150	Moore 2005 n = 1527
Virologisch und immunologisch	48 %	60 %	56 %
Diskordant: Nur immunologisch	19 %	19 %	12 %
Diskordant: Nur virologisch	17 %	9 %	15 %
Kein Therapieerfolg	16 %	12 %	17 %

Definition immunologischer Erfolg: CD4-Zellanstieg > 100/µl nach 30 Monaten (Piketty 2001) bzw. > 50/µl nach 6 Monaten (Grabar 2000) bzw mindestens einmal > 50/µl (Moore 2005)

Definition virologischer Erfolg: Kontinuierlich > 1 Logstufe niedriger als Baseline oder < 500 Kopien/ ml (Piketty 2001) bzw. < 1.000 (Grabar 2000) bzw. < 500 Kopien/ml (Moore 2005)

Die Risikofaktoren für einen mangelnden immunologischen Therapieerfolg trotz guter Virussuppression sind heterogen (Review: Aiuti 2006). Niedrige CD4-Zellen zur Baseline, aber auch eine niedrige Viruslast vor Therapiebeginn sind nur zwei Faktoren (Florence 2003, Kaufmann 2005, Moore 2005, Wolbers 2007). Auch das Alter spielt eine Rolle: bei älteren Patienten ist der immunologische Erfolg oft mäßig. Mit zunehmendem Alter nimmt die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems

ab, was wahrscheinlich an der Thymusdegeneration liegt (Lederman 2000, Grabar 2004). Mehrere Studien zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit, dass die CD4-Zellen nicht steigen, umso größer ist, je älter die Patienten sind und je kleiner der Thymus im CT ist (Goetz 2001, Marimoutou 2001, Piketty 2001, Teixeira 2001, Viard 2001, Wolbers 2007). Auch Drogenkonsumenten zeigen mitunter einen relativ schwachen Anstieg (Dragstedt 2004). In der Schweizer Kohorte stiegen die CD4-Zellen bei Frauen mehr als bei Männern (Wolbers 2007).

Andere Ursachen können immun- oder myelosuppressive Begleittherapien sein. Wir haben Patienten gesehen, die jahrelang trotz supprimierter Viruslast unterhalb 50 CD4-Zellen/µl blieben. Eine signifikante Immunrekonstitution setzte erst ein, als Ganciclovir, Cotrimoxazol oder Azathioprin abgesetzt wurden. Auch verschiedene Autoimmunkrankheiten (Morbus Crohn, Lupus erythematodes) oder eine Leberzirrhose können sich negativ auf den immunologischen Erfolg auswirken.

Zudem gibt es Hinweise, dass bestimmte antiretrovirale Medikamente ungünstig sind. So wurden bei Patienten, die bei guter Virussuppression auf TDF+DDI (plus Nevirapin) wechselten, signifikante CD4-Zell-Abfälle beobachtet (Negredo 2004). Die Gründe könnten in einer ungünstigen Wechselwirkung zwischen DDI und Tenofovir liegen. In zwei anderen Studien stiegen die CD4-Zellen unter ABC+3TC bzw. TDF+FTC deutlicher als unter AZT+3TC, und das trotz vergleichbarem virologischen Erfolg – ob das wirklich ein Problem der Myelotoxizität des AZT oder Zufallsphänomene waren, muss sich noch zeigen (De Jesus 2004, Pozniak 2006).

Praktische Hinweise im Umgang mit Viruslast und CD4-Zellen

- Die Viruslast ist der wichtigste Parameter zur Therapieüberwachung – ihn kann man direkt und damit am besten beeinflussen!
- Möglichst bei einer Messmethode (im gleichen Labor) bleiben – methodisch bedingte Schwankungen (bis zu einer halben Logstufe) berücksichtigen!
- Nach einem Monat neuer bzw. umgestellter HAART sollte der virologische Erfolg überprüft werden.
- Nach 3-4 Monaten (bei hoher Viruslast spätestens nach 6 Monaten) muss die Viruslast bei der Initialtherapie unter 50 Kopien/ml sein – wenn nicht, nach den Ursachen suchen!
- Je weiter die Viruslast absinkt, desto länger währt der Erfolg.
- Vorübergehende, geringfügige Viruslastanstiege (Blips) haben meist keine Relevanz, sollten trotzdem kurzfristig (nach 2-4 Wochen) kontrolliert werden.
- Je älter der Patient, desto wahrscheinlicher wird ein diskordantes Ansprechen (Viruslast gut supprimiert, CD4-Zellen ohne relevanten Anstieg).
- Im Gegensatz zur Viruslast ist der Anstieg der CD4-Zellen, also der immunologische Erfolg, kaum beeinflussbar.
- CD4-Zellen geben wahrscheinlich besser über das individuelle AIDS-Risiko Auskunft.
- Bei guten Werten kann man die CD4-Zellen deswegen auch seltener messen – Je höher die CD4-Zellen sind, desto größer die Schwankungen (die die Patienten oft falsch euphorisieren oder unnötig verunsichern).

Klinischer Therapieerfolg und -Versagen

Fast immer wird der klinische Therapierfolg anhand der Reduktion klinischer Endpunkte (AIDS-Erkrankungen, Tod) bewertet – obwohl man es eigentlich auch als klinischen Erfolg werten müsste, wenn es einem symptomatischen Patienten, der bereits konstitutionelle Symptome hat, durch HAART besser geht.

Der klinische Therapieerfolg ist allerdings nicht immer einfach zu messen und individuell oft gar nicht sichtbar. Wie soll man auch im Einzelfall nachweisen, was alles an Komplikationen verhindert werden konnte? Einem asymptomatischen Patienten kann es nicht besser gehen. Bei diesen Patienten, die mit HAART behandelt werden, ist die Argumentation oft schwierig, da der Beginn der Therapie subjektiv die Lebensqualität mitunter erst einmal verschlechtert.

Der klinische Therapieerfolg ist sowohl abhängig vom virologischen und immunologischen Therapieerfolg. Die Viruslast muss runter, die CD4-Zellen rauf, damit der Patient nicht krank wird – beides ist wichtig. Je schlechter der Immunstatus bei Baseline, umso wichtiger werden virologischer und immunologischer Erfolg, um den klinischen Erfolg zu sichern.

Tabelle 4.2: Morbidität und Mortalität, bezogen auf den virologischen bzw. immunologischen Therapieerfolg. Definition siehe Tabelle 4.1. In Klammern 95 % Konfidenzintervall

	Grabar 2000	Piketty 2001	Moore 2005
CD4-Zellen zur Baseline*	150	73	180-250
Therapieerfolg:			
Komplett = Referenz	1	1	1
Nur immunologisch, RR	1,6 (1,0-2,5)	6,5 (1,2-35,8)	1,9 (1,1-3,0)
Nur virologisch, RR	2,0 (1,3-3,1)	9,7 (1,6-58,4)	2,5 (1,5-4,0)
Kein, RR	3,4 (2,3-5,0)	51,0 (11,3-229,8)	3,5 (2,3-5,3)

RR = Relatives Risiko *Median.

Klinische Endpunkte: Progression/Tod (Grabar 2000, Piketty 2001), Tod (Moore 2005).

In der Schweizer Kohorte lag bei Patienten, die ihre Viruslast konstant unterhalb der Nachweisgrenze halten konnten, der Anteil derer, die an AIDS erkrankten oder verstarben, nach 30 Monaten bei 6,6 %. Demgegenüber betrug der Anteil 9,0 % bei Patienten mit viralem Rebound und sogar 20,1 %, wenn die Viruslast zu keinem Zeitpunkt unter die Nachweisgrenze gedrückt werden konnte (Ledergerber 1999). Wie wichtig ein dauerhafter virologischer Therapieerfolg für den klinischen Erfolg ist, wurde auch aus anderen Kohorten berichtet (Salzberger 1999, Thiebaud 2000).

Unter klinischem Therapieversagen versteht man meistens, dass der Patient an AIDS erkrankt oder gar stirbt. Unterschieden werden muss das klinische Versagen, dass durch eine versagende HAART entsteht, von dem klinischen Versagen, dass darauf zurückzuführen ist, dass schlicht zu spät mit HAART begonnen wurde. Das gilt zum Beispiel für Immunrekonstitutionssyndrome, bei denen sich präexistente, subklinische Infektionen in den ersten Wochen nach dem Beginn einer antiretroviralen Therapie manifestieren (siehe auch AIDS-Kapitel, Seite 429). Einer OI bei steigenden CD4-Zellen bedeutet daher nicht unbedingt ein Versagen der HAART

sondern eher, dass das Immunsystem, vereinfacht gesagt, seine Arbeit wieder aufnimmt.

Andererseits ist der Fall, bei dem der Patient schwere Nebenwirkungen entwickelt oder gar stirbt, eindeutig als Therapieversagen zu werten. Zum Glück ist dies nur sehr selten der Fall. Zu beachten sind schließlich auch andere Ursachen. Viele der schweren, lebensbedrohlichen Ereignisse, die heute bei HIV-Patienten unter HAART auftreten, sind weder HAART- noch AIDS-assoziiert, sondern zum Beispiel hepatisch oder kardiovaskulär bedingt (Reisler 2003).

Was kann erreicht werden?

Jeder HIV-Mediziner sieht jeden Tag an seinen Patienten, was durch HAART möglich geworden ist (siehe Beispiel unten). Vielerorts hat sich die AIDS-Inzidenz auf weniger als ein Zehntel reduziert (Mocroft 2000). Bestimmte Erkrankungen, die nur bei schwersten Immundefekten auftreten, kommen heute so gut wie nicht mehr vor. CMV-Retinitiden oder MAC-Infektionen sind Raritäten geworden.

Tabelle 4.3: Fallbeispiel (Frau, 41 Jahre) für das, was durch HAART möglich geworden ist*

		CD4-Zellen	Viruslast
Feb 95	AZT+DDC	23 (4 %)	NA
Nov 96	AIDS: Toxoplasmose, MAC, Soor-Ösophagitis	12 (1 %)	815.000
Feb 97	D4T+3TC+SQV	35 (8 %)	500
Jun 97	STOP HAART wg. Polyneuropathie		
Jul 97	AZT+3TC+IDV	17 (4 %)	141.000
Mär 98		147 (22 %)	< 50
Mär 99	AZT+3TC+IDV/r+NVP	558 (24 %)	100
Mär 00		942 (31 %)	< 50
Apr 05	AZT+3TC+LPV/r+NVP	744 (30 %)	130
Jan 07		712 (38 %)	< 50

*Sehr gute Immunrekonstitution trotz schwerstem Immundefekt und mehreren AIDS-definierenden Erkrankungen. Alle Prophylaxen (MAC, Toxo, PCP) wurden inzwischen beendet.

An AIDS erkranken heute fast nur Patienten, die zuvor antiretroviral nicht behandelt wurden – weil sie nichts von ihrer Infektion wussten oder wissen wollten. Diese so genannten „Late Presenters“ stellen inzwischen einen Großteil der AIDS-Fälle. Bei den in den Schwerpunktzentren kontinuierlich behandelten bzw. überwachten Patienten ist AIDS dagegen fast eine Rarität. Auch die Mortalitätsraten liegen heute um ein Mehrfaches niedriger als noch vor wenigen Jahren (Mocroft 2002). Eine Untersuchung von 3.990 HIV-Patienten in Dänemark, die mit 380,000 Personen der nicht infizierten Bevölkerung verglichen wurden, belegt, dass die Lebenserwartung von HIV-Patienten in den Jahren 2000-2005 deutlich über der im Fünfjahreszeitraum davor lagen (Lohse 2007).

Die Datenlage prospektiver, kontrollierter Studien zu diesem dramatischen Rückgang ist allerdings recht limitiert. Bis heute gibt es nur wenige randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Die

Erfolge in diesen Studien waren zudem, design-bedingt, vergleichsweise bescheiden. In der ABT-247-Studie, in der 1090 klinisch fortgeschrittene Patienten zu der laufenden Therapie entweder Ritonavir-Saft oder Plazebo erhielten, lag die Wahrscheinlichkeit von AIDS und Tod nach 29 Wochen im Ritonavir-Arm bei 21,9 %, im Plazeboarm bei 37,5 % – also ungefähr halb so hoch (Cameron 1998).

Weil Studien mit Mono- oder Duotherapien ethisch nicht mehr vertretbar sind und die Zahl der klinischen Endpunkte immer kleiner wird, dauern heute kontrollierte, prospektive Studien, in denen die klinische Überlegenheit einer Therapie nachgewiesen werden soll, schlicht zu lange. Auch wären angesichts der jetzt schon extrem niedrigen Progressionswahrscheinlichkeit unrealistisch große Patientenpopulationen notwendig – wahrscheinlich wird es deshalb auch in Zukunft nur sehr wenige Studien dieser Art geben (Raffi 2001). Eine der wenigen, die anhand klinischer Endpunkte den Wert von HAART untermauert hat, ist die SMART-Studie (siehe *Therapiepausen*, Seite 231).

Mangels randomisierter Studien muss daher auf die Daten großer Kohorten wie zum Beispiel Euro-SIDA, die Schweizer Kohorte und die amerikanische HOPS-Kohorte zurückgegriffen werden, um den Rückgang der AIDS-Morbidität zu dokumentieren.

Tabelle 4.4: Rückgang von Mortalität und Morbidität in großen Kohorten

	Wo? (n)	**Patienten (Zeitraum)**	**Mortalität (/100 PJ)**	**Morbidität (/100 PJ)**
Palella 1998	USA (1.255)	< 100 CD4-Zellen/µl (1/94-6/97)	29,4 → 8,8	21,9 → 3,7*
Ledergerber 1999	Schweiz (2.410)	6 Mo. *vor* versus 3 Mo. *nach* HAART (9/95-12/97)	k.A.	15,1 → 7,7
Mocroft 2000	Europa (7.331)	Alle (94-98)	k.A.	30,7 → 2,5
Mocroft 2002	Europa (8.556)	Alle (94-01)	15,6 → 2,7	k.A.
D'Arminio 2005	Weltweit (12.574)	Die ersten 3 Monate *nach* versus 3. Jahr *nach* HAART	k.A.	12,9 → 1,3

*MAC, PCP, CMV. Mortalität/Morbidität jeweils pro 100 PJ = Patientenjahre

In der Schweizer Kohorte nahm der Effekt von HAART mit der Dauer noch zu – nach mehr als zwei Jahren HAART betrug das Progressionsrisiko nur noch 4 % des Risikos ohne HAART (Sterne 2005). Eine ganz neue Analyse mehrerer großer Kohorten (über 20.000 Patienten) zeigte allerdings, dass gerade in den letzten Jahren die AIDS- und Todesraten nicht weiter abgenommen haben – sowohl 1997 als auch 2003 betrug das AIDS-Risiko etwa 6 %. Möglicherweise wird inzwischen in vielen Fällen zu spät mit einer HAART begonnen. So hatte in den letzten Jahren jeder zweite Patient bei Therapiebeginn weniger als 200 CD4-Zellen (May 2006).

Der Effekt von HAART auf die Inzidenz einzelner AIDS-Erkrankungen ist wahrscheinlich unterschiedlich: Am deutlichsten ist der Rückgang viraler OI, bei fungalen OI ist er nicht ganz so ausgeprägt (D'Arminio 2005).

Mindestens ebenso deutlich wie der Effekt auf die Inzidenz ist der Effekt von HAART auf deren Verlauf. Erkrankungen wie Kryptosporidien oder PML können ausheilen, Kaposi-Sarkome ohne spezifische Therapie komplett verschwinden. Prophylaxen können meist gefahrlos abgesetzt werden. Diese Effekte werden in den entsprechenden Kapiteln genauer besprochen.

Therapieziel Heilung

In einem Kapitel zu Therapiezielen muss auch eine Heilung zur Sprache kommen. Nur wer über Heilung spricht, wird sie irgendwann erreichen. Nach den Erfolgen der letzten zwanzig Jahre, durch die bei vielen Patienten eine Kontrolle der Infektion auf Jahrzehnte möglich geworden ist, muss in den nächsten zwanzig Jahren nach Meinung vieler Behandler und Forscher nun die Heilung das Hauptziel werden.

Was ist Heilung?

Eine wichtige Frage ist, ob eine Eradikation für eine Heilung notwendig ist. Muss tauch das letzte Virus aus dem Körper entfernt werden? Eine Heilung könnte auch bedeuten, dass der Körper in der Lage ist, die HIV-Infektion ohne medikamentöse Hilfe zu kontrollieren – analog zu anderen Virusinfektionen wie zum Beispiel Herpes simplex oder Varizella Zoster, in denen lebenslang niedrige Virusmengen persistieren. Einigen Patienten, den so genannten „elite controllers“, gelingt dies bereits jetzt. Diese Patienten, von denen es in jeder größeren Ambulanz ein paar gibt, haben über viele Jahre normale CD4-Zellen und, eindrucksvoller noch, eine Viruslast, die ohne Therapie unterhalb der Nachweisgrenze liegt (Tabelle 4.5). Nur wenn man mit ultrasensitiven Methoden oder im Lymphknoten nachschaut, findet man vergleichsweise winzige Virusmengen. Was macht die HIV-spezifische Immunantwort dieser Patienten so effektiv, was macht das Virus so „unfit“, welche genetischen Veränderungen liegen dem zugrunde? Diesen Fragen gehen derzeit viele führende Arbeitsgruppen nach.

Tabelle 4.5: Beispiel für einen „elite controller“

Datum	(HA)ART	CD4-Zellen	Viruslast
04/03	Akute HIV-Infektion (im Blot 5 Banden positiv)	203 (8 %)	> 1 Mio
04/03	Start mit ART (AZT+3TC+IDV/r)	412 (12 %)	> 1 Mio
06/03		702 (51 %)	2.000
01/04	ART nach 8 Monaten abgesetzt	838 (52 %)	< 50
06/04		467 (46 %)	< 25
05/05		1288 (51 %)	44
01/07	Drei Jahre ohne antivirale Therapie	841 (44 %)	< 25

Kommentar: Ob die HAART während der akuten Infektion einen Effekt hatte, ist unklar. Derartige Verläufe gibt es auch ohne Behandlung.

Das Problem der latenten Reservoire

Eine Eradikation von HIV, die Entfernung sämtlicher Viren aus dem Körper, ist zum jetzigen Zeitpunkt immer noch unrealistisch. Wesentlicher Grund sind die latent HIV-infizierten Zellen, die ein wahrscheinlich lebenslanges Reservoir bilden

(Saksena 2003). In diesen Zellen findet auch nach Jahren suffizienter Virussuppression noch virale Transkription statt (Finzi 1999, Furtado 1999, Zhang 1999, Sharkey 2000). Dies gilt vor allem für Zellen im Blut, aber auch in Lymphknoten und im Sperma (Lafeuillade 2001, Nunnari 2002). Auch in Zellen des Gastrointestinaltraktes findet noch Replikation statt, wenn im Blut nichts mehr nachweisbar ist.

Wie lange dauert es, bis die letzten latent infizierten Zellen entfernt sind? In einer Studie an 62 Patienten, deren Viruslast seit sieben Jahren unter HAART erfolgreich supprimiert war, betrug die Halbwertszeit 44,2 Monate für das latent infizierte Zellreservoir (Siliciano 2003). Die berechnete Zeit bis zur Eradikation dieser Reservoire lag bei 73,4 Jahren. Selbst in einer hochselektierten Patientengruppe, in der während mindestens drei Jahren stabiler HAART kein einziger Blip messbar war und in der insgesamt ein Trend für eine etwas schnellere Abfallrate der infizierten Zellen beobachtet wurde, ergab sich immer noch eine Eradikationszeit von 51,2 Jahren.

Latent infizierte Reservoire bestehen aus sehr heterogenen Zellpopulationen, deren Stabilität wahrscheinlich sogar unabhängig von einer residuellen Virusreplikation ist. Wahrscheinlich würde deshalb selbst eine komplette Inhibition der Virusreplikation nicht ausreichen, um HIV zu eradizieren (Strain 2004). Es wurde daher mit verschiedenen Methoden (IL-2, Hydroxyurea oder OKT) versucht, die latenten Reservoire auszuwaschen – bislang ohne Erfolg (Kulkosky 2002, Pomerantz 2002). Im Sommer 2005 sorgte eine Pilotstudie zu Valproinsäure für Aufsehen, einem Antiepileptikum, das als Inhibitor der Histon-Deacetylase 1 zu einer Ausschwemmung von HIV aus ruhenden T-Zellen führen soll (Lehrman 2005). In drei von vier HIV-Patienten fiel die Zahl der infizierten, ruhenden CD4-Zellen signifikant ab, die Halbwertszeit sank auf 2-3 Monate – deutlich weniger als den aus anderen Studien ermittelten 44,2 Monaten unter HAART (Siliciano 2003). Erste Folgestudien lassen allerdings bezweifeln, dass Valproinsäure tatsächlich einen Effekt hat (Steel 2006).

Fazit: Durch die heutigen Medikamente ist eine Eradikation nicht möglich. Latent infizierte Zellen unterscheiden sich von nicht infizierten Zellen nur durch eine Winzigkeit, die mit den heutigen Mitteln kaum detektierbar und nicht spezifisch zu erreichen ist. Ein Auswaschen der Reservoire oder eine Eliminierung aller infizierten Memory-Zellen war bislang entweder erfolglos oder zu toxisch. Ob Valproinsäure oder andere Immuntherapien, zusätzlich zu einer HAART gegeben, eine Perspektive sind, wird sich zeigen. Angesichts der Komplexizität des Immunsystems, die man erst allmählich zu verstehen beginnt, scheint eine Lösung noch in weiter Ferne.

Literatur zu Therapiezielen

1. Aiuti F, Mezzaroma I. Failure to reconstitute CD4+ T-cells despite suppression of HIV replication under HAART. AIDS Rev 2006; 8: 88-97. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16848276
2. Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. AIDS 2004, 18:2075-2079. http://amedeo.com/lit.php?id=15577629
3. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. Lancet 1998, 351:543-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9492772
4. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. AIDS 2001, 15:983-90. http://amedeo.com/lit.php?id=11399980
5. d'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med 2005, 165:416-23. http://amedeo.com/lit.php?id=15738371
6. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. AIDS 2002, 16: 201-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11807304
7. Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. Clin Infect Dis 2000, 30 Suppl 2: S177-84. http://amedeo.com/lit.php?id=10860903
8. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. Ann Intern Med 2001; 135: 954-64. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11730396
9. Di Mascio M, Markowitz M, Louie M, et al. Dynamics of intermittent viremia during highly active antiretroviral therapy in patients who initiate therapy during chronic versus acute and early HIV type 1 infection. J Virol 2004, 78:10566-73. http://amedeo.com/lit.php?id=15367623

10. Di Mascio M, Markowitz M, Louie M, et al. Viral blip dynamics during highly active antiretroviral therapy. J Virol 2003; 77:12165-72. http://amedeo.com/lit.php?id=14581553

11. Dragsted UB, Mocroft A, Vella S, et al. predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: A EuroSIDA study. J Infect Dis 2004, 190:148-55. http://amedeo.com/lit.php?id=15195254

12. Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. AIDS 2002; 16:1521-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12131190

13. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. Nat Med 1999, 5: 512-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10229227

14. Florence E, Lundgren J, Dreezen C, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. HIV Med 2003;4:255-62. http://amedeo.com/lit.php?id=12859325

15. Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. N Engl J Med 1999, 340:1614-22. http://amedeo.com/lit.php?id=10341273

16. Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspooles S. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning HAART. AIDS 2001, 15:1576-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11504992

17. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. AIDS 2004, 18:2029-2038. http://amedeo.com/lit.php?id=15577624

18. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART. Ann Intern Med 2000, 133: 401-10. http://amedeo.com/lit.php?id=10975957

19. Gulick RM, da Silva B, McMillan F, et al. Lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based therapy in antiretroviral (ARV)-naïve, HIV-infected patients: 6-year follow-up of study 720. Abstract P28, 7th Int Congress Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.

20. Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, et al. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS 2003; 17:2345-2349. http://amedeo.com/lit.php?id=14571186

21. Gunthard HF, Wong JK, Ignacio CC, et al. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. J Virol 1998, 72:2422-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9499103

22. Haas D. Human genetic variability and HIV treatment response. Current HIV/AIDS Reports 2006, 3:53-58. http://amedeo.com/lit.php?id=14583845

23. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. ACTG 320 Study Team. N Engl J Med 1997, 337:725-33. http://amedeo.com/lit.php?id=9287227

24. Haubrich R, Riddler S, Ribaudo H, et al. Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of PI-, NNRTI-, and NRTI-sparing regimens for first line therapy of HIV-1 infection: ACTG 5160s. Abstract 137, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28232.htm

25. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. JAMA 2001, 286:171-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11448280

26. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. Swiss HIV Cohort Study. Lancet 1998, 351:723-4.

27. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. Arch Intern Med 2003; 163:2187-95. http://amedeo.com/lit.php?id=14557216

28. Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2005;41:361-72. http://amedeo.com/lit.php?id=16007534

29. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. AIDS 1998, 12: F9-14. http://amedeo.com/lit.php?id=9543434

30. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. AIDS 2002, 16: 537-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11872996

31. Kulkosky J, Nunnari G, Otero M, et al. Intensification and stimulation therapy for HIV type 1 reservoirs in infected persons receiving virally suppressive HAART. J Infect Dis 2002, 186:1403-11. http://amedeo.com/lit.php?id=12404155

32. Lafeuillade A, Khiri H, Chadapaud S, Hittinger G, Halfon P. Persistence of HIV-1 resistance in lymph node mononuclear cell RNA despite effective HAART. AIDS 2001, 15:1965-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11600824

33. Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, et al. Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002. Arch Intern Med 2006; 166: 521-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16534038

34. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. JAMA 1999, 282: 2220-6. http://amedeo.com/lit.php?id=1060597

35. Ledergerber B, Egger M, Opravil M. et al. Clinical progression and virological failure on HAART in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Lancet 1999, 353: 863-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10093977

36. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. Lancet 2004, 364:51-62. http://amedeo.com/lit.php?id=15234856

37. Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. AIDS 2000, 14: 2635-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11125881

38. Lehrman G, Hogue IB, Palmer S, et al. Depletion of latent HIV-1 infection in vivo: a proof-of-concept study. Lancet 2005, 366: 549-55. http://amedeo.com/lit.php?id=16099290

39. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. AIDS 2002, 16:21-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11741159

40. Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. J Infect Dis 2002, 185: 471-80. http://amedeo.com/lit.php?id=11865399

41. Lohse N, Obel N, Kronborg G, et al. Declining risk of triple-class antiretroviral drug failure in Danish HIV-infected individuals. AIDS 2005, 19:815-22. http://amedeo.com/lit.php?id=15867496

42. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. Ann Intern Med 2007; 146: 87-95. http://amedeo.com/lit.php?id=17227932

43. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. J AIDS 2000, 25:36-43. http://amedeo.com/lit.php?id=11064502

44. Marimoutou C, Chene G, Mercie P, et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, 1996-1998. JAIDS 2001, 27:161-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11404538

45. Martinez V, Marcelin AG, Morini JP, et al. HIV-1 intermittent viraemia in patients treated by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. AIDS 2005;19:1065-1069. http://amedeo.com/lit.php?id=15958838

46. May MT, Sterne JA, Costagliola D, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. Lancet 2006; 368: 451-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16890831

47. Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, et al. Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of HAART. Clin Infect Dis 1999, 29:1423-30. http://amedeo.com/lit.php?id=10585790

48. Miller LG, Golin CE, Liu H, et al. No evidence of an association between transient HIV viremia ("Blips") and lower adherence to the antiretroviral medication regimen. J Infect Dis 2004, 189:1487-96. http://amedeo.com/lit.php?id=15073687

49. Mira JA, Macias J, Nogales C, et al. Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. Antivir Ther 2002, 7:251-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12553479

50. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. AIDS 2002, 16:1663-71. http://amedeo.com/lit.php?id= 12172088

51. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. Lancet 2000, 356:291-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11071184

52. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. Lancet 2003;362:22-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12853195

53. Moore AL, Youle M, Lipman M, et al. Raised viral load in patients with viral suppression on HAART: transient increase or treatment failure? AIDS 2002, 16:615-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11873005

54. Moore DM, Hogg RS, Yip B, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40: 288-93. http://amedeo.com/lit.php?id=16249702

55. Negredo E, Molto J, Munoz-Moreno JA, et al. Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. Antivir Ther 2004, 9:335-42. http://amedeo.com/lit.php?id=15259896

56. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. JAMA 2005, 293:817-29. http://amedeo.com/lit.php?id=1571377

57. Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004, 39:1030-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15472857

58. Nunnari G, Otero M, Dornadula G, et al. Residual HIV-1 disease in seminal cells of HIV-1-infected men on suppressive HAART: latency without on-going cellular infections. AIDS 2002, 16:39-45. http://amedeo.com/lit.php?id=11741161

59. Palella FJ JR, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. N Engl J Med 1998, 338:853-60. http://amedeo.com/lit.php?id=9516219

60. Phillips AN, Miller V, Sabin C, et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naive individuals. AIDS 2001, 15: 2379-84. http://amedeo.com/lit.php?id=11740188

61. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. JAMA 2001, 286:2560-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11722270

62. Phillips AN, Youle M, Lampe F, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. AIDS 2002; 16: 1073-5.

63. Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. AIDS 1998, 12:745-50. http://amedeo.com/lit.php?id=9619806

64. Piketty C, Weiss L, Thomas F, et al. Long-term clinical outcome of HIV-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. J Infect Dis 2001, 183:1328-35. http://amedeo.com/lit.php?id=11294663

65. Pomerantz RJ. Reservoirs of HIV type 1: the main obstacles to viral eradication. Clin Infect Dis 2002, 34: 91-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11731950

66. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent ART. AIDS 1999, 13:1873-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10513645

67. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. J AIDS 2006; 43: 535-40. http://amedeo.com/lit.php?id=17057609

68. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. AIDS 1998, 12: 1619-24. http://amedeo.com/lit.php?id=9764780

69. Raffi F, Chene G, Lassalle R, et al. Progression to AIDS or death as endpoints in HIV clinical trials. HIV Clin Trials 2001, 2:330-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11590536

70. Reisler RB, Han C, Burman WJ, Tedaldi EM, Neaton JD. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. J AIDS 2003; 34: 379-86. http://amedeo.com/lit.php?id=14615655

71. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. AIDS 1999, 13:669-76. http://amedeo.com/lit.php?id=10397561

72. Saksena NK, Potter SJ. Reservoirs of HIV-1 in vivo: implications for antiretroviral therapy. AIDS Rev 2003; 5:3-18. http://amedeo.com/lit.php?id=12875103

73. Salzberger B, Rockstroh J, Wieland U, et al. Clinical efficacy of protease inhibitor based antiretroviral combination therapy--a prospective cohort study. Eur J Med Res 1999, 4:449-55. http://amedeo.com/lit.php?id=10585299

74. Sharkey ME, Teo I, Greenough T, et al. Persistence of episomal HIV-1 infection intermediates in patients on HAART. Nat Med 2000, 6: 76-81. http://amedeo.com/lit.php?id=10613828

75. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. Nature Med 2003;9:727-728. http://amedeo.com/lit.php?id=12754504

76. Sklar PA, Ward DJ, Baker RK, et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification. AIDS 2002, 16:2035-41. http://amedeo.com/lit.php?id=12370502

77. Smith CJ, Sabin CA, Youle MS, et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 2004, 190:1860-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15499544

78. Smith K, Aga E, Bosch RJ, Valdez H, et al. Long-term changes in circulating CD4 T lymphocytes in virologically suppressed patients after 6 years of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2004, 18:1953-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15353982

79. Steel A, Clark S, Teo I, et al. No change to HIV-1 latency with valproate therapy. AIDS 2006; 20: 1681-2.

80. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.

81. Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. Lancet 2005, 366:378-84. http://amedeo.com/lit.php?id=16054937

82. Strain MC, Gunthard HF, Havlir DV, et al. Heterogeneous clearance rates of long-lived lymphocytes infected with HIV: intrinsic stability predicts lifelong persistence. Proc Natl Acad Sci U S A 2003, 100:4819-24. http://amedeo.com/lit.php?id=12684537

83. Sungkanuparph S, Overton ET, Seyfried W, et al. Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis. Clin Infect Dis, 41:1326-32. http://amedeo.com/lit.php?id=16206110

84. Teixeira L, Valdez H, McCune JM, et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. AIDS 2001, 15:1749-56. http://amedeo.com/lit.php?id=11579235

85. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. AIDS 2000, 14:971-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10853978

86. Valdez H, Connick E, Smith KY, et al. Limited immune restoration after 3 years' suppression of HIV-1 replication in patients with moderately advanced disease. AIDS 2002, 16:1859-66. http://amedeo.com/lit.php?id=12351945

87. Viard JP, Burgard M, Hubert JB, et al. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. AIDS 2004, 18:45-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15090828

88. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. J Infect Dis 2001, 183: 1290-4. **Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.**http://amedeo.com/lit.php?id=11262215

89. Wolbers M, Battegay M, Hirschel B, et al. Predictors for CD4 cell count increase for patients with sustained viral load suppression within 1 year after starting cART: The Swiss HIV cohort study. Abstract 518, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28568.htm

90. Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K, et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. N Engl J Med 1999, 340: 1605-13. http://amedeo.com/lit.php?id=10341272

5. Wann mit HAART anfangen?

Christian Hoffmann

"It's the most important question in HIV therapy" (A. Fauci)

Die Indikation für die antiretrovirale Therapie steht auf drei Säulen: auf Klinik, CD4-Zellen und Viruslast. Sie sind die wichtigsten Entscheidungshilfen bei der Frage, ob eine Behandlung begonnen werden soll oder noch gewartet werden kann. Es scheint auf den ersten Blick so einfach zu sein: Je kränker der Patient, je niedriger die CD4-Zellen und je höher die Viruslast, desto höher ist das AIDS-Risiko (Mellors 1997, Lyles 2000) – und umso dringlicher die Therapieindikation.

Doch wie hoch ist das individuelle Risiko wirklich? In der folgenden Tabelle sind (ausgewählte) Risiken für AIDS innerhalb der nächsten sechs Monate aufgeführt, die aus 3.326 Patienten aus der Prä-HAART-Ära ermittelt wurden (Phillips 2004). Die Spannbreite des individuellen Progressionsrisikos war enorm: Es reichte von fast 0 bis fast 50 %. Für einen 55 Jahre alten Patienten mit einer CD4-Zellzahl von 50/µl und einer Viruslast von 300.000 Kopien/ml lag das AIDS-Risiko innerhalb der nächsten 6 Monate bei 44,8 %, für einen 25 Jahre alten Patienten mit 500 CD4-Zellen/µl und einer Viruslast von 3.000 Kopien/ml dagegen nur bei 0,3 %. Dies verdeutlicht, wie wichtig diese Parameter (siehe Tabelle 5.1) sind, um das individuelle Risiko und damit die Therapieindikation abzuschätzen. Erstaunlicherweise fand das Alter der Patienten, das nach diesen Daten das Progressionsrisiko maßgeblich mit beeinflusst, bislang in keiner Leitlinie Berücksichtigung.

Tabelle 5.1: Das prozentuale Risiko, innerhalb der nächsten 6 Monate an AIDS zu erkranken, nach Alter, Höhe der Viruslast und CD4-Zellen (Daten aus der Prä-HAART-Ära)

	100 CD4/µl	200 CD4/µl	350 CD4/µl
35 Jahre			
Viruslast 10.000	5,3	2,0	1,1
Viruslast 100.000	10,6	4,1	2,3
55 Jahre			
Viruslast 10.000	10,7	4,6	1,8
Viruslast 100.000	20,5	9,2	3,6

Aus: Phillips A, CASCADE Collaboration. AIDS 2004, 18:51-8.
Link: http://amedeo.com/lit.php?id=15090829

Der optimale Zeitpunkt für den Therapiebeginn wird kontrovers diskutiert. Denn gegen das AIDS-Risiko muss das Risiko viraler Resistenzen und Langzeittoxizitäten aufgerechnet werden. Diese Risiken und die Erkenntnis, dass eine Eradikation bis auf weiteres nicht möglich sein wird, führten dazu, dass sowohl amerikanische, englische als auch deutsch-österreichische Empfehlungen in den letzten Jahren wieder zurückgeschraubt wurden. In einer großen Kohortenanalyse von über 20.000 Patienten hat sich die mediane CD4-Zahl zu Therapiebeginn in den letzten Jahren

bei 200/µl eingependelt, nach dem sie 1998 noch bei 270/µl lag (May 2006). Von dem 1996 ausgerufenen Dogma „hit hard and early“, das bereits für die Frühstadien der Infektion eine HAART forderte, ist man abgerückt. Stattdessen lautet das Motto „hit hard but only when necessary“ (Harrington 2000). Davon, jeden Patienten mit einer Viruslast über 10.000 Kopien/ml zu behandeln, unabhängig von den CD4-Zellen, wie es noch 1997 in US-Guidelines empfohlen wurde, redet niemand mehr (Carpenter 1997). Allerdings ist in jüngster Zeit wieder ein gegenläufiger Trend zu beobachten: das Pendel schwingt zurück. Angesichts der immer besseren Therapien wird mehr und mehr gefordert, dass wieder früher begonnen werden soll (Holmberg 2004, Schechter 2004). Denn: die moderne HAART ist gut verträglich. Und wenn auch bei guten CD4-Zellen das AIDS-Risiko niedrig ist – es ist nicht null. Ein noch vor wenigen Jahren „niedriges“ individuelles AIDS-Risiko von 1 oder 2 % pro Jahr ohne Therapie erscheint in Zeiten, in denen Patienten auf Jahrzehnte behandelt werden können, plötzlich durchaus relevant.

Tabelle 5.2: Verschiedene Leitlinien zum Zeitpunkt des Therapiebeginns

Klinisch	CD4-Zellen/µl	Der HAART Beginn ist....
CDC B+C	Alle Werte	„zu empfehlen (DHSS, DÖ, GB)
CDC A	< 200	„zu empfehlen“ (DHSS, DÖ, GB)
CDC A	200-350	“sollte angeboten werden“ (DHSS)
		„unabhängig von Viruslast im allgemeinen ratsam“ (DÖ)
		„bei den meisten Patienten zu empfehlen, aber es sollten auch individuelle Faktoren berücksichtigt werden“* (GB)
CDC A	> 350	„bei Viruslast > 100.000 den meisten Experten zufolge abzuwarten und nur von einigen empfohlen, bei < 100.000 zu verschieben“ (DHSS)
		bis 500 CD4 „bei Viruslast > 50-100.000 von einigen Experten empfohlen, bei < 50.000 von den meisten zurückhaltend beurteilt“, oberhalb 500 CD4 „im allgemeinen abzulehnen“ (DÖ)
		„zu verschieben“ (GB)

*individuelle Faktoren: Symptome, Patienten-Präferenzen, zu erwartende Adhärenz, potentielle Toxizität, Abfall der CD4-Zellen, Höhe der Viruslast und Alter

DHSS: United States Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, October 10, 2006. Link: http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines

DÖ: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Stand: Juni 2005). http://www.daignet.de/media/PDF_D_A_antiretroviral_06_05.pdf

B: BHIVA guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy 2005. http://www.bhiva.org/guidelines/2005/BHIVA-guidelines/index.html

Einig sind sich die internationalen Empfehlungen, dass alle symptomatischen Patienten und Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl behandelt werden müssen. Bei asymptomatischen Patienten oberhalb von 200 CD4-Zellen/µl ist die Lage unübersichtlicher. Mangels randomisierter Studien stützen sich alle Empfehlungen auf Kohortenstudien, Metaanalysen und die Auswertung großer Datenbanken. Diese Daten sind jedoch problematisch, weil sie oft wesentliche Aspekte wie Compliance oder evtl. Vorbehandlungen nicht erfassen und sehr heterogene Patientenpopulationen betreffen. Folglich können sie unterschiedlich interpretiert werden. In der Ta-

belle 5.2 sind die jeweils letzten Empfehlungen zum Therapiebeginn aus den USA, Großbritannien und Deutschland aufgeführt.

Derartige Leitlinien können nur Anhaltspunkte sein. Sie sind keine in Stein gemeißelten Gesetze. Die Therapie darf auch früher, kann (mitunter sollte) individuell aber auch später begonnen werden. Im Folgenden werden die relevanten Studien zum Therapiebeginn bei chronisch HIV-Infizierten diskutiert. Zum Sonderfall der akuten HIV-Infektion sei auf das entsprechende Kapitel verwiesen.

Erfahrungen aus der Praxis

Auch wenn die Indikation für eine HAART klar scheint, sollte geklärt werden, ob der Patient wirklich bereit ist, eine Therapie anzufangen. Nicht auf das Anfangen, sondern auf das Durchhalten kommt es an. Mitunter wird die Entscheidung für eine Therapie vorschnell getroffen. Einem Patienten bei der ersten Vorstellung gleich antiretrovirale Medikamente zu verschreiben, ist meist unklug. Man sollte sich ein Bild von dem Patienten machen und versuchen, etwas über seine Lebensweise und Motive zu erfahren, warum er zum Arzt gegangen ist und was er eigentlich erwartet. So kommt es vor, dass sich Patienten unnötig unter Druck setzen oder gesetzt werden. Ein einziger gesunkener CD4-Wert, eine "verschleppte" Grippe, die auf ein geschwächtes Immunsystem hinzudeuten scheint ("früher hatte ich so etwas nicht"), Frühjahrsmüdigkeit, eine neue Studie, ein vielversprechendes Medikament aus der Zeitung ("von T-20 habe ich viel gehört"), ein Partner, der mit einer Therapie begonnen hat – dies sind keine Therapie-Indikationen. Insbesondere Patienten aus anderen Kulturen ist es oft schwer vermittelbar, dass nicht jeder Mensch mit einer HIV-Infektion sofort eine Therapie benötigt.

Auf der anderen Seite sollte der Wunsch des Patienten nach einer Therapie respektiert werden. Einem Patienten, der nach ausführlicher Diskussion eine antiretrovirale Therapie beginnen möchte, obwohl die Werte eher noch ein Zuwarten rechtfertigen würden, sollte man HAART nicht vorenthalten. Für viele Patienten kann die Therapie auch psychologischen Halt geben. Nicht jeder Mensch schläft ruhig in dem Wissen, dass in seinem Körper täglich ein paar Hundert Millionen Viren produziert und große Mengen Helferzellen zerstört werden.

Meistens kann und sollte man sich Zeit lassen. Der Patient mit der besten Compliance ist der informierte Patient! Es empfiehlt sich, den Patienten mehrfach einzubestellen, um ihn emotional auf die Therapie vorzubereiten. Zwei Situationen bilden eine Ausnahme: die akute HIV-Infektion und ein schwerer Immundefekt. Doch selbst bei vielen AIDS-Erkrankungen ist es oft sinnvoller, zunächst die akute Erkrankung zu behandeln und mit ART erst ein paar Tage später zu beginnen. Angesichts des hohen Komplikationspotentials von PCP-, Toxoplasmose- oder CMV-Therapien riskiert man nur unnötig therapeutische Optionen. Es gibt bislang keine einzige Studie, die überzeugend gezeigt hat, dass ein schneller HAART-Beginn – zeitgleich zur OI-Therapie – einen Benefit hat (allerdings auch keine, die gezeigt hat, dass der frühe HAART-Beginn schadet).

Auch wenn ein Urlaub ansteht, sollte, sofern die Werte nicht zu schlecht sind, besser gewartet werden, da Therapieerfolg und Nebenwirkungen aus der Ferne nicht überwacht werden können. Andererseits werden vom Patienten bisweilen immer wieder neue Begründungen (beruflicher Stress, Prüfungen, Arbeitswechsel) vorgeschoben. Viele Patienten haben Angst vor AIDS, aber oft genauso große Angst vor

der HAART („Pillen sind der Anfang vom Ende!“). Oft bestehen irrationale Vorstellungen von einer HAART und ihren Konsequenzen – der Beginn einer Therapie bedeutet nicht, dass man täglich Infusionen bekommt und arbeitsunfähig wird! Was eine Therapie ungefähr bedeutet, sollte jedem Patienten daher auch dann klargemacht werden, wenn noch gar keine notwendig ist. Es macht zudem Sinn, gerade mit zögerlichen Patienten rechtzeitig individuelle Schwellenwerte zu definieren, bei deren Unterschreitung eine Therapie begonnen wird. Unsere Erfahrung ist, dass die Patienten dann motivierter sind.

Wir tendieren außerdem dazu, bei Patienten über 50 Jahre früher mit der HAART zu beginnen. Zwar wird dies bislang in keiner Leitlinie berücksichtigt, doch ist die immunologische Regenerationskapazität älterer Menschen deutlich reduziert (Lederman 2002, Grabar 2004). Wichtiger noch: Das OI-Risiko ist abhängig vom Lebensalter (Phillips 2004). Ein Beispiel aus der eingangs erwähnten CASCADE-Studie (Tabelle 5.1) mag das verdeutlichen: Ein 25jähriger Patient mit 100 CD4-Zellen/µl und einer Viruslast von 100.000 Kopien/ml hat ein Risiko von ungefähr 10 %, innerhalb von sechs Monaten an AIDS zu erkranken – mit 55 besteht ein ähnliches Risiko schon bei 150 CD4-Zellen/µl und 30.000 Kopien/ml.

Wichtig ist auch, dass neben den absoluten auch die prozentualen CD4-Zellen beachtet werden. Gerade bei hohen absoluten Werten sind die CD4-Prozente der wichtigste Prädiktor für das AIDS-Risiko. So war das Progressionsrisiko oberhalb 350 CD4-Zellen/µl in einer Studie um das Vierfache erhöht, wenn sie unter 17 % lagen (Hulgan 2005). Nicht vergessen werden sollte auch, dass CD4-Zellen letztlich nur ein Surrogatmarker sind. Sie sind als „Surrogat“, als Ersatz für klinische Endpunkte gedacht. Deshalb können sie die klinische Realität nur ungefähr wiedergeben. Obwohl sie dies meist ganz hervorragend tun und obwohl die CD4-Zellen sicherlich einer der besten Surrogatmarker in der Medizin überhaupt sind: Sie sind nicht alles. Der Patient muss auch untersucht werden!

Symptomatische Patienten

Es besteht Konsens, dass jeder Patient mit HIV-assoziierten Symptomen therapiert werden sollte. Dies gilt für Patienten im CDC-Stadium C (mit AIDS), aber auch für Stadium B. Obgleich dieses Vorgehen in den allermeisten Fällen richtig sein dürfte, kann es sinnvoll sein, im Einzelfall etwas genauer hinzuschauen. Damit keine Missverständnisse aufkommen: Für sämtliche OI, die nur bei deutlichem Immundefekt auftreten, wie zum Beispiel CMV, MAC oder PCP, aber auch alle AIDS-Malignome (inklusive des nicht AIDS-definierenden Morbus Hodgkin!) gibt es keine Diskussion – um so mehr, wenn es wie zum Beispiel bei einer PML keine spezifische Therapie gibt. In diesen Fällen ist eine zügig begonnene HAART die einzige Rettung.

Aber: Ein Herpes Zoster (Stadium B) kann bereits bei leichtem Immundefekt auftreten, er muss nicht zwingend eine immunologische Verschlechterung anzeigen. Thrombozytopenien oder konstitutionelle Symptome können auch andere Ursache haben. Ein weiteres Beispiel: Die Tuberkulose, als AIDS-Erkrankung eine „dringliche“ Therapieindikation, kann als fakultativ opportunistische Erkrankung auch ohne Immundefekt auftreten. Es kann vertretbar sein, bei einem TBC-Patienten mit guten CD4-Zellen noch mit HAART zu warten (Tabelle 5.3).

Tabelle 5.3: Patientenbeispiel, bei dem ein an den meisten Leitlinien orientiertes Vorgehen zu inzwischen gut elf Jahren Über-Therapie geführt hätte. K.A. = keine Angabe

		CD4 (%)	Viruslast
Mai 95	Lungentuberkulose (= AIDS)	330 (27)	k.A.
Feb 96	Ende der Tuberkulosetherapie	437 (29)	k.A.
	Patient lehnt (dringlich angebotene) ART ab		
Okt 97	Patient lehnt (dringlichst angebotene) HAART ab	402 (33)	29.500
Okt 00	Patient lehnt (angebotene) HAART ab	520 (30)	12.500
Jun 02	Arzt will keine HAART mehr anfangen....	521 (29)	7.440
Okt 04	Über HAART wird selten geredet...	391 (26)	15.300
Nov 06	Nichts Neues. Hoffentlich bleibt's so…	336 (26)	11.200

In den britischen Leitlinien gilt die pulmonale TBC als mögliche Ausnahme. Andererseits sind vergleichsweise harmlose Marker-Erkrankungen wie ein oraler Soor oder eine orale Haarleukoplakie Warnhinweise dafür, dass mit dem Immunsystem etwas nicht stimmt. Oft sind sie die Vorboten ernster Erkrankungen. In diesen Fällen ist es ratsam, dem Patienten eine Therapie nahezulegen, auch wenn die CD4-Zellen vielleicht noch etwas anderes sagen.

Das gilt auch für konstitionelle oder kognitive Störungen. Ein Patient, der neuerdings über Konzentrationsstörungen klagt, könnte, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind, erste kognitive Defizite durch HIV entwickeln. Neuropsychologische Veränderungen sind bisweilen schon bei sonst asymptomatischen Patienten zu beobachten (Review: McArthur 2005).

Asymptomatische Patienten, unter 200 CD4-Zellen/µl

Bei diesen Patienten besteht ebenfalls eine eindeutige Therapieindikation. 200 CD4-Zellen/µl sind ein Schwellenwert, der nicht unterschritten werden sollte – das Risiko schwerer Komplikationen steigt dann deutlich (Mellors 1997, Egger 2002). Für Patienten mit CD4-Zellen von gerade noch 200/µl und hoher Viruslast liegt das AIDS-Risiko für die nächsten sechs Monate teilweise bereits über 10 % (Phillips 2004). Man ist daher gut beraten, es nicht soweit kommen zu lassen. Nicht immer ist die erste AIDS-Erkrankung gut behandelbar. Wenn eine PML oder eine CMV-Retinitis auftreten, sind oft bleibende gesundheitliche Schäden die Folge.

Bei vielen Patienten, die sich neu vorstellen, sind diese Überlegungen allerdings überflüssig. Mindestens ein Drittel hat weniger als 200 CD4-Zellen/µl bei der ersten Messung. Aber: auch dann geht es nicht um Tage, auch dann will eine HAART vorbereitet sein. Kommt der Patient überhaupt wieder? Wir beginnen in diesen Fällen mit einer PCP-Prophylaxe und nutzen die ersten zwei Wochen für Untersuchungen (Funduskopie! Röntgen-Thorax, Sonografie) und Informationsgespräche, in denen geklärt wird, ob der Patient für Studien in Frage kommt. Auch sollte man sich ein Bild von der psychosozialen Situation machen. Bedürfnisse hinsichtlich der Pillenzahl und der Einnahmemodalitäten sollten angesprochen werden. Erst wenn diese Dinge geklärt sind, wird mit HAART begonnen.

Das AIDS-Risiko dieser Patienten bleibt auch nach HAART-Beginn erhöht. Es leuchtet ein: Bei massivem Immundefekt dauert es, bis der Schaden behoben ist – in den Anfangsmonaten bleiben die Patienten gefährdet. Allerdings ist das Risiko relativ niedrig: In einer Analyse von therapienaiven Patienten dreier großer europäi-

scher Kohortenstudien wurden bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl zum Therapiebeginn 8,3 neue AIDS-Erkrankungen pro 100 Patientenjahre beobachtet – bei mindestens 350 CD4-Zellen/µl waren es 1,8/100 Patientenjahre. Die Mortalitätsrate war mit 2,9 versus 0,7/100 ebenfalls etwas erhöht (Phillips 2001).

Asymptomatische Patienten, 200-350 CD4-Zellen/µl

Auch bei diesen Patienten empfehlen die meisten Leitlinien einen Therapiebeginn, obwohl das Erkrankungsrisiko eher gering ist. In der MACS-Kohorte wurden eingefrorene Blutproben aus den Jahren 1985-88 ausgewertet und mit dem klinischen Verlauf korreliert (Phair 2002). Kein einziger Patient mit mehr als 200 CD4-Zellen/µl und einer Viruslast unter 20.000 Kopien/ml erkrankte innerhalb des folgenden Jahres an AIDS.

Individuelle Faktoren, auf die auch bei asymptomatischen Patienten mit guten CD4-Zellen geachtet werden sollte

- Ist eine fallende Tendenz der CD4-Zellen erkennbar, wie rasch ist der Abfall? → immer auch Prozente, CD4/CD8-Ratio beachten, oft schwanken die absoluten Werte erheblich
- Wie hoch ist die Viruslast, passt das Bild zusammen? → bei niedriger Viruslast (< 10.000 Kopien/ml) sind „echte" CD4-Abfälle eher ungewöhnlich
- Von was für Werten kommt der Patient? → ein Patient der immer um die 1.200 CD4-Zellen hatte und jetzt auf 350 abgesunken ist, hat wahrscheinlich einen deutlicheren Immundefekt als jemand, der von 450 CD4-Zellen kommt
- Wie bereit ist der Patient für eine Therapie, wie gut informiert, wie compliant ist er? → je ablehnender und ängstlicher er ist, umso mehr Zeit muss man sich lassen und umso besser den Therapiestart in Gesprächen vorbereiten
- Wie alt ist der Patient? Die immunologische Regenerationskapazität nimmt mit zunehmendem Alter ab → je älter, umso früher beginnen
- Liegen nicht doch schon Symptome vor, die der Patient nicht bemerkt oder erwähnenswert findet → regelmäßige körperliche Untersuchung! OHL, Mundsoor, Mykosen etc?

Siehe auch Praktische Tips (weiter unten)

Andererseits ist ein AIDS-Risiko langfristig und gerade bei hoher Viruslast auch nicht völlig auszuschließen. Man sollte sich nicht in Sicherheit wiegen. Wir haben Patienten gesehen, die bei 200-350 CD4-Zellen/µl ein Kaposi-Sarkom, eine PML oder ein Lymphom entwickelt haben. In EuroSIDA lag das Risiko, an einer PCP oder an einer Soor-Ösophagitis zu erkranken, oberhalb 200 CD4-Zellen bei 1,6 % (Podlekareva 2006). In Zeiten gut verträglicher HAART ist ein jährliches AIDS-Risiko von 1 oder 2 % relevant geworden. Was ist an Lebensqualität wirklich gewonnen, wenn man die Patienten einem solchen Risiko aussetzt? Was wird durch diese ein, zwei oder drei therapiefreien Jahre, die man jetzt vielleicht noch „herausholen" kann, über einen Zeitraum von zwanzig oder dreißig Jahren wirklich an Langzeittoxizitäten eingespart? Klar ist: je weniger Sorge man um Langzeitnebenwirkungen haben muss, umso eher wird man HAART in Zukunft einsetzen.

Asymptomatische Patienten, über 350 CD4-Zellen/µl

Die Grenze von 350 CD4-Zellen/µl ist derzeit in vielen Leitlinien die Schwelle, oberhalb der ein Abwarten empfohlen wird. In der MACS-Kohorte erkrankte kein Patient mit mehr als 350 CD4-Zellen/µl und einer Viruslast von weniger als 60.000 Kopien/ml innerhalb eines Jahres an AIDS (Phair 2002). Die meisten Studien (siehe Tabelle 5.5) fanden keinen Vorteil für Patienten, die schon in diesen CD4-Zellbereichen mit HAART begannen. Allerdings gab es einige Ausnahmen:

Eine Matched-Pair-Analyse wies auf einen geringen, wenn auch signifikanten klinischen Vorteil hin (Opravil 2002). 283 Patienten mit HAART-Beginn oberhalb von 350 CD4-Zellen/µl waren nach Alter, Geschlecht, CD4-Zellen, Viruslast und HIV-Infektionsrisiko mit mindestens 12 Monate unbehandelten Kontrollpatienten gematcht worden. Nach drei Jahren war das AIDS-Risiko in der untherapierten Gruppe mehr als doppelt so hoch. Den 52 Erkrankungen (10 AIDS-Fälle, ansonsten meist Mundsoor, OHL, Zoster), die in der untherapierten Gruppe zusätzlich auftraten, müssen jedoch die HAART-Nebenwirkungen in der Therapiegruppe entgegengestellt werden. 35 % mussten die HAART abbrechen, darunter 51 Patienten wegen gastrointestinaler Störungen, 25 wegen ZNS-, Nierenproblemen oder Lipodystrophie – ein hoher Preis gegenüber dem klinischen Benefit. Es sollte zudem beachtet werden, dass diese Daten angesichts neuer, verträglicher Therapien nicht mehr so ohne weiteres in der heutigen Zeit gelten müssen.

In der amerikanischen HOPS-Kohorte ergab sich sogar einen Überlebensvorteil, wenn mit HAART oberhalb von 350 CD4-Zellen/µl begonnen wird (Palella 2003). Allerdings wurden dort auch Patienten aus der Vor-HAART-Ära berücksichtigt, die nur eine Mono- oder Zweifachtherapie begonnen hatten. Mit den heutigen Therapien wäre ein Unterschied möglicherweise nicht mehr sichtbar gewesen. Das Mortalitätsrisiko war zudem gering. Nach neueren Daten aus derselben Kohorte (Lichtenstein 2006) betrug es bei 200-349 CD4-Zellen/µl 15,9/1.000 Personenjahre (350-500 CD4-Zellen/µl: 11,5; über 500: 7,5).

Warum gibt es eigentlich bislang keine randomisierte Studie zu dieser Frage? Im Editorial zu der oben beschriebenen Kohorte wurden dazu Berechnungen angestellt (Lane 2003): Wenn man nach diesen Daten eine randomisierte Studie zum Therapiebeginn über oder unter 250 CD4-Zellen/µl planen würde, bräuchte man bei einer 80 %igen Power 650 Ereignisse, um einen 20 %igen Unterschied in der Mortalität zu detektieren. Bei einer Progressionswahrscheinlichkeit von 1 % pro Patientenjahr müssten rund 6.500 Patienten über 10 Jahre beobachtet werden.

Trotz dieser logistischen Probleme ist nach Auffassung vieler Experten eine große, weltweite, randomisierte Studie zum optimalen Therapiebeginn dringend notwendig. Nach den Erfolgen mit der SMART-Studie, in der fast 6.000 Patienten zu Therapiepausen untersucht wurden (siehe *Therapiepausen*, Seite 231), ist sie sogar realistisch geworden.

Letztlich kann es auch oberhalb von 350 CD4-Zellen sinnvoll sein, mit einer Therapie zu beginnen. Patienten sollten informiert werden, dass es keine absoluten Grenzen gibt. In der SMART-Studie traten AIDS und andere Komplikationen auch bei hohen CD4-Zellen auf (siehe Kapitel *Wann die HAART unterbrechen,* Seite 231). Es sollten deshalb individuelle Faktoren berücksichtigt werden (siehe oben). Ein Patient mit einer Viruslast von 300.000 Kopien/ml und 400 CD4-Zellen hat ein

Risiko von 2-3 %, innerhalb von 6 Monaten an AIDS zu erkranken. Bei niedrigen Prozenten und/oder raschem Abfall ist dieses Risiko vermutlich deutlich höher!

Praktische Tips zum Therapiestart bei asymptomatischen Patienten

- Unterhalb von 200 CD4-Zellen/µl zügig beginnen!
- „Zügig" bedeutet nicht „Sofort": Man sollte sich trotzdem Zeit nehmen, um den Patienten näher kennenzulernen, zu untersuchen, aufzuklären und vorweg eine Prophylaxe zu beginnen – es geht meist nicht um einige wenige Tage!
- Oberhalb von 200 CD4-Zellen/µl hat man noch mehr Zeit – wichtig ist immer der Verlauf der CD4-Zellen. Auf die prozentualen Werte achten!
- Ein Abfall von mehr als 50-100 CD4-Zellen/µl pro Jahr ist zu viel! Bei diesen Patienten nicht zu lange warten!
- Angesichts der großen Schwankungen sollte ein einzelner CD4-Zellwert immer kontrolliert werden, bevor mit einer Therapie begonnen wird.
- Oberhalb von 350 CD4-Zellen/µl: Abwarten, aber auch dann alle drei Monate die Werte kontrollieren.
- Je höher die Viruslast, desto häufiger sollten die CD4-Zellen kontrolliert werden – über 100.000 Kopien/ml mindestens alle zwei Monate.
- Ein Therapiebeginn kann auch bei CD4-Zellen oberhalb 350/µl gerechtfertigt sein – wenn die Viruslast sehr hoch ist, die CD4-Zellen schnell abfallen oder der Patient es (nach ausführlicher Aufklärung) wünscht.
- Rechtzeitig prüfen, ob der Patient für eine Studie in Frage kommt!

Konsequenzen im weiteren Verlauf

In der Diskussion um den Therapiebeginn wird oft argumentiert, dass sich ein später Beginn ungünstig auswirkt. Aber hat der Zeitpunkt tatsächlich Einfluss auf den virologischen oder immunologischen Therapieerfolg? Haben „Late Presenters" eine schlechte Prognose? Im Folgenden wird die Datenlage zusammengefasst.

Virologischer Therapieerfolg bei ungünstiger Ausgangslage

Auf den ersten Blick haben viele Kohorten-Studien demonstriert, dass das virologische Ansprechen schlechter ist, wenn die CD4-Zellen zum Therapiebeginn niedrig sind und die Viruslast hoch ist (Casado 1998, Mocroft 1998+2000, Miller 1999, Wit 1999, Deeks 1999, Chaisson 2000, Grabar 2000, Yamashita 2001, Palella 2003, Wood 2005). In einer Metaanalyse von 30 prospektiven Studien war die Baseline-CD4-Zellzahl ebenfalls wichtig für das Absinken der Viruslast (Skowron 2001). Es erscheint simpel – je höher die Viruslast und je niedriger die CD4-Zellen, umso schlechter der virologische HAART-Erfolg. Verfechter des frühen HAART-Beginns, die diese Daten oft zitieren, vergessen drei wesentliche Aspekte:

Erstens gilt dies nicht für einige Kohorten, in denen ausschließlich therapienaive Patienten untersucht wurden bzw. in denen zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten differenziert wurde (Cozzi-Lepri 2001, Phillips 2001, Le Moing 2002). Da in den obigen Studien meist ein großer Teil NRTI-vortherapierter Patienten in die Analyse einbezogen wurde, bedeutet der vermeintlich prädiktive Wert

von Viruslast und CD4-Zellen zur Baseline vor allem eines: wenn eine Mono- oder Duotherapie schon wackelt, gerät später auch der virologische Erfolg von HAART ins Wanken. Eine vorherige NRTI-Therapie war in vielen Kohorten ein Risikofaktor für virologisches Therapieversagen (Casado 1998, Deeks 1999, Chaisson 2000, Grabar 2000, Le Moing 2002). Auch in der HOPS-Kohorte war gerade für einen langfristigen Therapieerfolg die fehlende Vorbehandlung ganz entscheidend (Holmberg 2003). Eine NRTI-Vorbehandlung ist heute eine Rarität, zudem sind moderen HAART-Regime so effektiv, dass auch bei hochvirämischen Patienten hohe Ansprechraten erzielt werden.

Zweitens muss betont werden, dass das relative Risiko für das virologische Versagen oft nur bei Patienten mit massiver Immunsuppression (unter 50 CD4-Zellen/µl) oder sehr hoher Viruslast (über 100.000 Kopien/ml) erhöht war. Bei Werten oberhalb von 200 CD4-Zellen/µl oder einer Viruslast bis 100.000 Kopien/ml waren meist keine Unterschiede feststellbar (s. unten).

Drittens berücksichtigten nur wenige der Studien die Compliance. Sie kann schlecht gemessen werden, ist aber für das virologische Ansprechen entscheidend (Le Moing 2002, Wood 2004). Es ist denkbar, dass ein Patient, der bei 30 CD4-Zellen/µl überstürzt eine HAART beginnt (und vermutlich erst kurz zuvor, oft erst nach der Manifestation von AIDS, zum Arzt gegangen ist) ein anderes Bewusstsein von Krankheit und Gesundheit hat und weniger compliant ist als jemand, der bereits mit noch guten CD4-Zellen Rat bei einem HIV-Behandler sucht und schließlich nach längerer Überlegung eine HAART beginnt. Dass diese Patienten in unterschiedlichem Maße von einer HAART profitieren, ist zumindest vorstellbar.

Fazit: Dass sich die Viruslast eines therapienaiven, complianten Patient mit schlechten CD4-Zellen und hoher Viruslast tatsächlich schlechter absenken lässt als bei besserer Ausgangslage, ist in Zeiten moderner HAART-Regime fraglich.

Immunologischer Therapieerfolg bei ungünstiger Ausgangslage

Viele Faktoren können den Anstieg der CD4-Zellen beeinflussen: Lebensalter, Thymusgröße bzw. das Ausmaß der Thymusdegeneration (siehe *Therapieziele*, Seite 159). Aber spielt auch die CD4-Zellzahl bei Therapiebeginn eine Rolle? Mehrere Kohorten fanden keine Assoziation (Cozzi-Lepri 2001, Pezzotti 2001, Yamashita 2001). Allerdings zeigte sich, dass zwar die absoluten Anstiege bei niedrigen CD4-Zellen ähnlich gut sind, das Niveau aber kontinuierlich schlechter bleibt. Die Immunrekonstitution ist bei schlechter Ausganglage selten vollständig – je schlechter das Immunsystem, umso unwahrscheinlicher wird eine komplette Erholung (Garcia 2004). In der Schweizer Kohorte waren niedrige CD4-Zellen ein Risikofaktor, um nach vier Jahren nicht 500 CD4-Zellen/µl zu erreichen (Kaufmann 2005).

Ein später Start kann auch zur Folge haben, dass die antigenspezifische Immunrekonstitution schlecht bleibt, sowohl gegen HIV als auch gegen opportunistische Erreger. Diverse Arbeiten legen den Verdacht nahe, dass die qualitative Immunrekonstitution mit der quantitativen oft nicht Schritt hält (Gorochov 1998, Lange 2002). Es leuchtet ein: Wo einmal Wüste war, dauert es seine Zeit, bis wieder ein Blumenbeet steht. Erstmal wächst Unkraut. Die Frage ist derzeit nur: Welche klinischen Konsequenzen haben diese Labordaten? Warum geht dann das AIDS-Risiko mit steigenden CD4-Zellen so deutlich und so rasch zurück? So schlecht scheint das

Unkraut dann doch nicht zu sein. Warum können sogar schwer immunsupprimierte Patienten relativ gefahrlos ihre Prophylaxen absetzen, sobald die CD4-Zellen auf über 200/µl angestiegen sind? Die klinischen Beobachtungen sprechen – zumindest kurzfristig – eine andere Sprache.

Klinischer Therapieerfolg bei ungünstiger Ausgangslage

Die meisten Studien fanden einen klaren Zusammenhang zwischen den CD4-Zellen zu Therapiebeginns und den AIDS- und Todesraten (Hogg 2001, Grabar 2000, Cozzi-Lepri 2001, Kaplan 2001+2003, Phillips 2001, Egger 2002, Palella 2003, Sterling 2003). Vor allem unter 50 CD4-Zellen/µl bleibt das AIDS-Risiko dauerhaft erhöht (Hogg 2003). In anderen Kohorten blieb es schon unterhalb 200 CD4-Zellen/µl bestehen (Phillips 2001, Sterling 2001, Kaplan 2003). Die Daten der bislang größten Studie (Egger 2002), in der fast 13.000 Patienten unter HAART analysiert wurden, scheinen eine klare Sprache zu sprechen: die CD4-Zellzahl zu Therapiebeginn korrelierte stark mit der Wahrscheinlichkeit, später an AIDS zu erkranken oder zu sterben. Im Vergleich zu Patienten, die bei unter 50 CD4-Zellen/µl ihre HAART begannen, lagen die Risiken bei höheren Helferzellen deutlich niedriger (siehe Tabelle 5.4). Man achte jedoch auf den mageren Unterschied zwischen den Gruppen oberhalb von 200 CD4-Zellen/µl. Die Viruslast zu Therapiebeginn spielte übrigens nur eine Rolle, wenn sie sehr hoch war, nämlich über 100.000 Kopien/ml.

Tabelle 5.4: Progressionsrisiko in der ART Cohort Collaboration (Egger 2002)

Baseline-CD4-Zellen/µl	Relatives Risiko
50-99 versus < 50	0,74 (0,62-0,89)
100-199 versus < 50	0,52 (0,44-0,63)
200-349 versus < 50	0,24 (0,20-0,30)
> 350 versus < 50	0,18 (0,14-0,22)

Gibt es Unterschiede zwischen 200-350 und >350 CD4-Zellen?

In der obigen Studie war der Unterschied minimal (Egger 2002). Die AIDS-Rate lag bei 2,3 versus 1,8, die Mortalitätsrate bei 1,0 versus 0,7/100 Patientenjahre. Dies entspricht einem AIDS-Fall pro 200 Patientenjahre. Es bräuchte nach diesen Daten sehr große, randomisierte Studien, um einen Unterschied zu detektieren. Auch andere Kohortenstudien sind der Frage nachgegangen, ob es einen Unterschied macht, wenn die Patienten erst bei 200-350 CD4-Zellen beginnen oder früher. Die meisten fanden keinen Vorteil für einen frühen Therapiebeginn (Tabelle 5.5). Allerdings waren die Beobachtungsräume meist relativ kurz. Es ist daher möglich, dass sich auf lange Sicht doch noch Unterschiede ergeben.

Ein Problem vieler Kohortenstudien ist zudem, dass der individuelle Erfolg von HAART nicht berücksichtigt wurde. Eine Analyse von fast 10.000 Patienten, in der neben den Baseline-Werten auch die Werte nach jeweils sechs Monaten in die Berechnungen aufgenommen wurde (Chene 2003), kam zu dem Resultat: vor allem der HAART-Erfolg ist für das Risiko, später an AIDS zu erkranken und/oder zu sterben, entscheidend. Die Ausgangswerte spielten kaum eine Rolle.

Tabelle 5.5: Einfluss der CD4-Zellen auf den Therapieerfolg. Vergleich zwischen 200-350 und > 350 CD4-Zellen/µl zum Zeitpunkt des HAART-Beginns. K.A = keine Angabe

Studie	**Weniger AIDS, weniger Todesfälle?**	**Besserer CD4-Anstieg?**	**Besseres Viruslast-Ansprechen?**
Kohorte Kanada (Chaisson 2000, n = 553)	k.A.	k.A.	Nein (Trend)
Kohorte ICONA Italien (Cozzi Lepri 2001, n = 1421)	Nein	Nein	Nein
CDC-Datenbank, USA (Kaplan 2001, n = 10.885)	Nein	k.A.	k.A.
Kohorte John Hopkins (Sterling 2003, n = 333)	Nein	k.A.	Nein
Kohorten Schweiz, Frankfurt, Euro-SIDA (Phillips 2001, n = 3226)	Nein	k.A.	Nein
Kohorte Schweiz (matched pair) (Opravil 2002, n = 2 x 283)	Ja	k.A.	k.A.
Kohorte MACS (Ahdieh-Grant 2003, n=349)	Nein	k.A.	k.A.
Kohorte HOPS (Palella 2003, n = 1464)	Ja	k.A.	Ja
Kohorte Barcelona, Single-Center (Garcia 2004, n = 861)	Nein	Nein (Trend)	k.A.

Den optimalen Therapiebeginn zu finden, gehört zu den schwierigsten Entscheidungen in der HIV-Therapie. Zum Schluss noch ein paar typische Argumente zu Pro und Contra des Therapiebeginns.

Argumente für einen FRÜHEN Start und was dagegen zu sagen ist

Behauptung	**Antwort**
„Je niedriger die CD4-Zellen, desto mehr bleiben die Patienten später gefährdet.“	„Dies gilt nur für massive Immundefekte, bei denen man ohnehin anfangen muss. Je früher begonnen wird, desto mehr Langzeittoxizitäten!“
„Je niedriger die CD4-Zellen, desto magerer ist der immunologische Therapieerfolg – irgendwann ist die Zerstörung irreversibel.“	„Gilt ebenfalls vor allem für massiv immunsupprimierte Patienten. Das virologische Ansprechen ist meist nicht geringer.“
„Je länger gewartet wird, desto fitter wird das Virus durch Immune-Escape-Varianten, die schwerer zu behandeln sind.“	„Interessante Labor-Hypothese. Aber wo sind die klinischen Daten?“
„Je kränker der Patient, desto schlechter wird HAART vertragen.“	„Alte Mediziner-Weisheit. Aber hier angebracht? Wir reden von asymptomatischen Patienten...“
„HIV wie jede Infektionskrankheit so früh wie möglich behandeln!“	„HIV ist nicht wie jede Infektionskrankheit. HIV ist nicht heilbar wie andere Infektionen, so dass andere Strategien notwendig sind.“
„Die Patienten sind unter Therapie erwiesenermaßen weniger infektiös.“	„Und stattdessen möglicherweise auch risikobereiter. Außerdem steigt das Risiko der Übertragung von Primärresistenzen.“

Argumente für einen SPÄTEN Start und was dagegen zu sagen ist

Behauptung	Antwort
„Je früher begonnen wird, desto eher kommen Langzeitnebenwirkungen.“	„Die Frage ist, ob das eine Jahr ohne Therapie, dafür aber unter steigender AIDS-Gefahr wirklich so entscheidend ist...“
„Je früher begonnen wird, desto größer ist das Resistenzrisiko.“	„Bei complianten Patienten ist das Risiko bei den heutigen Therapien sehr gering.“
„Auch ein schlechtes Immunsystem erholt sich wieder, schließlich können Prophylaxen bei CD4-Zell-Anstieg gefahrlos abgesetzt werden.“	„Mag für viele Patienten gelten, aber nicht für alle. Es gibt Hinweise dafür, dass die qualitative Antwort schlecht bleibt.“
„Bei 200 CD4-Zellen ist noch nichts zu spät.“	„Einige AIDS-Erkrankungen können auch hier schon auftreten – es besteht keine Sicherheit, dass nicht doch eine PML oder ein Lymphom auftreten.“

Literatur zum Therapiestart

1. Ahdieh-Grant L, Yamashita TE, Phair JP, et al. When to initiate highly active antiretroviral therapy: a cohort approach. Am J Epidemiol 2003, 157:738-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12697578
2. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA. 1997;277:1962-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9200638
3. Casado JL, Perez-Elias MJ, Antela A, et al. Predictors of long-term respones to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients. AIDS 1998; 12:F131-F135. http://amedeo.com/lit.php?id=9708403
4. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to HAART. JAMA 2000; 284:3128–29.
5. Chene G, Sterne JA, May M, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. Lancet 2003; 362: 679-686. http://hiv.net/link.php?id=12957089
6. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. AIDS 2001; 15:983-90. http://amedeo.com/lit.php?id=11399980
7. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. AIDS 1999, 13:F35-43. http://amedeo.com/lit.php?id=10397555
8. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting HAART: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet 2002; 360:119-29. http://amedeo.com/lit.php?id=12126821
9. Garcia F, De Lazzari E, Plana M, et al. Long-Term CD4+ T-Cell Response to Highly Active Antiretroviral Therapy According to Baseline CD4+ T-Cell Count. J AIDS 2004, 36:702-713. http://amedeo.com/lit.php?id=15167289
10. Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. Nat Med 1998; 4: 215-21. http://amedeo.com/lit.php?id=9461196
11. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. AIDS 2004, 18:2029-2038. http://amedeo.com/lit.php?id=15577624
12. Grabar S, Pradier C, Le Corfec E, et al. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. AIDS 2000, 14:141-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10708284
13. Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. Lancet 2000, 355:2147-52. http://amedeo.com/lit.php?id=10902643
14. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. JAMA 2001; 286:2568-77. http://amedeo.com/lit.php?id=11722271
15. Holmberg SD, Hamburger ME, Moorman AC, Wood KC, Palella FJ Jr. Factors associated with maintenance of long-term plasma HIV virus RNA suppression. Clin Infect Dis 2003; 37: 702-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12942404
16. Holmberg SD, Palella FJ Jr, Lichtenstein KA, Havlir DV. The case for earlier treatment of HIV infection. Clin Infect Dis 2004, 39:1699-704. http://amedeo.com/lit.php?id=15578373
17. Hulgan T, Raffanti S, Kheshti A, et al. CD4 lymphocyte percentage predicts disease progression in HIV-infected patients initiating HAART with CD4 lymphocyte counts >350 lymphocytes/mm3. J Infect Dis 2005, 192:950-7. http://amedeo.com/lit.php?id=16107946
18. Kaplan JE, Hanson DL, Cohn DL, et al. When to begin HAART? Evidence supporting initiation of therapy at CD4+ lymphocyte counts <350 cells/uL. Clin Infect Dis 2003; 37:951-8. http://amedeo.com/lit.php?id=13130408
19. Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. AIDS 2001; 15:1831-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11579245
20. Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/uL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. CID 2005, 41:361-72. http://amedeo.com/lit.php?id=16007534
21. Lane HC, Neaton JD. When to start therapy for HIV infection: a swinging pendulum in search of data. Ann Intern Med 2003;138:680-1.
22. Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ T-lymphocyte nadir and the effect of highly active antiretroviral therapy on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. Clin Immunol 2002, 102:154-61. http://amedeo.com/lit.php?id=11846457
23. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. AIDS 2002, 16:21-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11741159
24. Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. AIDS 2000, 14: 2635-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11125881
25. Lichtenstein K, Armon C, Buchacz K, et al. Early, uninterrupted ART is associated with improved outcomes and fewer toxicities in the HIV Outpatient Study (HOPS). Abstract 769, 13th CROI 2006, Denver.
26. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. J Infect Dis 2000, 181:872-880. http://amedeo.com/lit.php?id=10720507
27. May MT, Sterne JA, Costagliola D, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. Lancet 2006; 368: 451-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16890831

28. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. Lancet Neurol 2005, 4:543-55.

29. Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med. 1997, 126:946-954. http://amedeo.com/lit.php?id=9182471

30. Miller V, Staszewski S, Sabin C, et al. CD4 lymphocyte count as a predictor of the duration of HAART-induced suppression of HIV load. J Infect Dis 1999, 180:530-3. http://amedeo.com/lit.php?id=10395876

31. Mocroft A, Devereux H, Kinloch-de-Loes S, et al. Immunological, virological and clinical response to highly active antiretroviral therapy treatment regimens in a complete clinic population. AIDS 2000, 14:1545-1552. http://amedeo.com/lit.php?id=10983641

32. Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Predictors of a viral response and subsequent virological treatment failure in patients with HIV starting a protease inhibitor. AIDS 1998, 12:2161-2167. http://amedeo.com/lit.php?id=9833857

33. Mocroft A, Phillips AN, Lundgren JD. HIV survival benefit associated with earlier antiviral therapy. Ann Intern Med 2004, 140:578-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15068990

34. Moore DM, Hogg RS, Yip B, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40: 288-93. http://amedeo.com/lit.php?id=16249702

35. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count > 350 x 10(6)/l. AIDS 2002, 16:1371-81. http://amedeo.com/lit.php?id=12131214

36. Palella FJ Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. Ann Intern Med 2003; 138:620-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12693883

37. Pezzotti P, Pappagallo M, Phillips AN, et al. Response to HAART according to duration of HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 26:473-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11391168

38. Phair JP, Mellors JW, Detels R, et al. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. AIDS 2002; 16:2455-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12461420

39. Phillips A, CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. AIDS 2004, 18:51-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15090829

40. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. JAMA 2001, 286:2560-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11722270

41. Podlekareva D, Mocroft A, Dragsted UB, et al. Factors associated with the development of opportunistic infections in HIV-1-infected adults with high CD4+ cell counts: a EuroSIDA study. J Infect Dis 2006; 194: 633-41. http://amedeo.com/lit.php?id=16897662

42. Schechter M. Therapy for early HIV infection: how far back should the pendulum swing? J Infect Dis 2004, 190:1043-5.

43. Skowron G, Street JC, Obee EM. Baseline CD4+ cell count, not viral load, correlates with virologic suppression induced by potent antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 28: 313-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11707666

44. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to HAART. AIDS 2001, 15:2251-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11698698

45. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. Initiation of HAART at CD4+ T lymphocyte counts of > 350 cells/mm3: disease progression, treatment durability, and drug toxicity. Clin Infect Dis 2003; 36: 812-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12627368

46. Wit FW, van Leeuwen R, Weverling GJ. et al. Outcome and predictors of failure of HAART: One-year follow-up of a cohort of HIV type 1-infected persons. J Inf Dis 1999, 179: 790–798. http://amedeo.com/lit.php?id=10068573

47. Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2004, 35:261-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15076240

48. Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. Why are baseline HIV RNA levels 100,000 copies/mL or greater associated with mortality after the initiation of antiretroviral therapy? JAIDS 2005;38:289-295. http://amedeo.com/lit.php?id=15735446

49. Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, et al. Immunologic and virologic response to HAART in the Multicenter AIDS Cohort Study. AIDS 2001, 15:735-46. http://amedeo.com/lit.php?id=11371688

6. Mit welcher HAART anfangen?

Christian Hoffmann

Ist erst einmal die Entscheidung getroffen, dass eine HAART notwendig ist, folgt die nächste Frage: Womit anfangen? Angesichts der mehr als zwei Dutzend Medikamente erscheint die Zahl theoretisch möglicher Kombinationen auf den ersten Blick unüberschaubar. Nach den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen sind in der Primärtherapie über 70 Kombinationen „eindeutig zu empfehlen oder ratsam", mehr als 100 gelten als „vertretbar".

In Anbetracht dieser Situation ist es wünschenswert, dass jeder therapienaive Patient an einer klinischen Studie teilnimmt, denn nur so kann HAART weiter verbessert werden. Doch mitunter sind Studien nicht möglich. Für diese Patienten soll die Datenlage zusammengefasst werden.

Empfohlene Primärtherapien

Aus unserer Sicht momentan (Stand Januar 2007) sinnvolle Primärtherapien sind in der Tabelle 6.1 aufgeführt. Sie decken sich nur zum Teil mit den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen vom 2005, in denen einige Neuerungen noch nicht berücksichtigt werden konnten.

Tabelle 6.1: Sinnvolle Kombinationen für die Primärtherapie – es besteht keine Rangfolge. Es können primär empfohlene NRTI-Kombinationen (linke Spalte oben) mit alternativen NNRTIs/PIs (rechte Spalte unten) kombiniert werden und umgekehrt.

NRTIs		NNRTI/PI
*TDF + 3TC		Lopinavir/Ritonavir
TDF + FTC	plus entweder	Fosamprenavir/Ritonavir
**ABC + 3TC		Efavirenz***
		Nevirapin****
Alternativen		**Alternativen**
AZT + 3TC		Saquinavir/Ritonavir
AZT + FTC		

* überzeugende Daten nur in Kombination mit Efavirenz
** mit NNRTIs ohne HLA-Typisierung wegen Allergien evtl. problematisch
*** Vorsicht bei Frauen im gebärfähigen Alter, insbesondere Kinderwunsch (Teratogenität)
**** Vorsicht bei hohen CD4-Zellen (Frauen > 250, Männer > 400/µl) wegen Hepatotoxizität

Darüber hinaus sind selbstverständlich noch zahlreiche andere Kombinationen möglich und auch zugelassen. Diese sind zum Teil sicher nicht falsch und im Einzelfall oder im Rahmen von Optimierungsstudien auch vertretbar, es können jedoch keine allgemeinen Empfehlungen ausgesprochen werden.

Problematische Kombinationen, die besser nicht verwendet werden sollten, sind unten in diesem Kapitel aufgeführt.

Primärtherapie praktisch – wichtige Regeln

Alle gängigen Primärtherapien bestehen aus jeweils zwei NRTIs, kombiniert mit entweder einem geboosterten PI, einem NNRTI oder – mit deutlichen Einschränkungen – einem dritten NRTI. Eine eindeutige Überlegenheit einer spezifischen Kombination hat sich bislang nicht gezeigt, den *Goldstandard* gibt es nicht. Bei der Wahl der Primärherapie spielen deshalb neben der antiviralen Potenz und Verträglichkeit viele Dinge eine Rolle. Individuelle Compliance, Begleiterkrankungen und Begleitmedikation, aber auch die Bedürfnisse des Patienten sollten in die Entscheidung mit einfließen. Man sollte sich bewusst sein, dass eine Primärtherapie von großer Bedeutung ist und gut vorbereitet werden will. Die Chance einer dauerhaften Virussuppression ist hier am größten.

Praktische Tips für die erste Therapie

- Der erste Schuss muss sitzen, d. h. die Viruslast muss runter – und zwar spätestens nach 3-6 Monaten unter die Nachweisgrenze!
- Sich Zeit nehmen – der Patient muss bereit sein für die HAART. Kein halbherziger Beginn! Im Zweifel lieber warten und Werte weiter kontrollieren.
- Einem neuen Patienten möglichst nicht gleich beim ersten Mal Medikamente verschreiben. Kennt man den Patienten gut genug? Ist er wirklich motiviert? Kommt er überhaupt wieder?
- Jedem Patienten nur die ART verschreiben, zu deren Einnahme er imstande ist! Nicht auf theoretisch sinnvolleren Kombinationen beharren.
- Vor- und Nachteile (Nebenwirkungen!) verschiedener Kombinationen sollten besprochen werden – fast immer ist Zeit dafür.
- Die Primärtherapie sollte maximal zweimal am Tag eingenommen werden. Falls der Patient Wert auf Once-Daily legt, ist dies zu berücksichtigen.
- Die Toxizitätsprofile sollten sich möglichst nicht überschneiden – nie mehrere allergene Substanzen gleichzeitig einsetzen.
- Begleitmedikation (und Drogenkonsum) erfragen – sind relevante Interaktionen zu erwarten?
- Begleiterkrankungen checken – was ist mit Leber (Hepatitis?), Niere?
- Alle Medikamente am gleichen Tag beginnen – kein mono- oder duotherapeutisches "Einschleichen"!
- Rechtzeitig prüfen, ob der Patient für eine klinische Studie in Frage kommt! Die Patienten dazu ermutigen!

Was vorweg geklärt werden sollte

Einnahmemodalitäten

Kann der Patient selbstständig Medikamente einnehmen? Was ist angesichts seiner individuellen beruflichen oder sozialen Situation realistisch? Wie regelmäßig lebt, schläft, isst er? Im Zweifel ist ein einfacheres Regime vorzuziehen. Vor allem für Drogenabhängige ist es oft realitätsfern, mehrfach am Tag Tabletten nach einem genauen Protokoll einzunehmen. Doch auch Junkies brauchen Therapien, und so

gibt es erfolgreiche Versuche mit Once-Daily-Regimen (Staszewski 2000), die sich zusammen mit der Substitution auch als DOT (Directly Observed Therapy) eignen.

Für viele Patienten sind Pillenzahl oder Auflagen bei der Nahrungsaufnahme entscheidend. Die Bandbreite zugelassener und empfohlener Primärtherapien reicht von 2 bis 13 Pillen pro Tag. Für einige ist es inakzeptabel, Pillen zu bestimmten Zeiten zu fettreicher Nahrung einnehmen zu müssen. Patienten sind heute anspruchsvoller als früher. Zu Recht. Es gibt Alternativen. Sogar Größe oder Konsistenz der Pillen können ein Problem sein. Es ist wichtig, diese Punkte vorweg anzusprechen (gut geeignet: Farbtafeln wie der KIS-Drugfinder).

Begleiterkrankungen

Vor Therapiebeginn müssen Begleiterkrankungen abgeklärt werden (genaue Befragung, Untersuchung). Ihre Kenntnis ist wichtig für die weitere Auswahl der Medikamente (siehe Tabelle 6.2). Beispiele: Einem Patienten mit Diarrhoen sollte man kein Nelfinavir, Fosamprenavir oder Lopinavir geben. Bei einer Pankreatitis-Anamnese ist DDI kontraindiziert. Vorsicht bei Nierenerkrankungen mit Tenofovir oder Indinavir! Bei Polyneuropathien sollten alle D-Medikamente (DDI, D4T) unbedingt vermieden werden, sie haben in der Primärtherapie sowieso nur noch in Ausnahmefällen etwas zu suchen. Ein (noch nicht insulinpflichtiger) Diabetes mellitus kann durch PIs erst insulinpflichtig werden.

Tabelle 6.2: Begleiterkrankungen, bei denen man mit bestimmten Substanzen vorsichtig sein sollte. Die Hinweise sind nicht als absolute Kontraindikationen zu verstehen.

Erkrankung	Vorsicht mit
Aktive Hepatitis B	Nevirapin, geboosterten PIs (dagegen günstig: 3TC, FTC, Tenofovir!)
Aktive Hepatitis C	Nevirapin, geboosterten PIs
Aktiver Drogenkonsum, Substitution	NNRTIs, Ritonavir
Anämie	AZT, evtl. auch 3TC
Arterieller Hypertonus	Indinavir
Chronische Diarrhoen, Darmerkrankungen	Nelfinavir, Lopinavir, Fosamprenavir
Diabetes mellitus	PIs (v. a. wenn ein Diabetes mellitus insulinpflichtig zu werden droht!)
Myokardinfarkt	PIs (evtl. günstig: Nevirapin)
Nierenerkrankungen	Indinavir, Tenofovir
Pankreatitis	DDI
Polyneuropathie	D4T, DDI
Psychosen, andere ZNS-Erkrankungen	Efavirenz

Auch Lebererkrankungen bzw. chronische Hepatitiden sollten beachtet werden. Das Risiko einer schweren Hepatotoxizität unter Nevirapin oder Ritonavir ist dann erhöht (Den Brinker 2000, Sulkowski 2000). Auch bei geboosterten PIs ist Vorsicht geboten. Eine Studie an über 1.000 Patienten fand allerdings keinen Unterschied zwischen Lopinavir/Ritonavir und einem ungeboosterten PI wie Nelfinavir bei HCV-Koinfektion (Sulkowski 2004). Bei einer HBV-Koinfektion sollte man die HBV-Wirkung von 3TC oder FTC (nicht gleichzeitig!) und/oder Tenofovir nutzen.

Interaktionen mit Medikamenten und Drogen

Interaktionen spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Auswahl der Kombination. Zu unterscheiden sind Interaktionen der antiretroviralen Substanzen untereinander und Interaktionen mit einer möglichen Begleitmedikation (siehe *Interaktionen*, Seite 729). Dazu ist oft nur wenig bekannt. Wie groß der Forschungsbedarf auf diesem Gebiet ist, mag eine Studie verdeutlichen, in der die Interaktionen von HAART und Statinen untersucht wurden. Bei Messungen an gesunden Probanden erhöhten sich bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir bzw. Saquinavir die Plasmaspiegel von Simvastatin um 3.059 % (Fichtenbaum 2002). Eine tödliche Rhabdomyolyse unter Simvastatin und Nelfinavir wurde berichtet (Hare 2002).

Zahlreiche Substanzen sollten mit antiretroviralen Medikamenten nicht kombiniert werden, weil es zu unkalkulierbaren Interaktionen kommen kann. Dazu zählen übrigens auch bestimmte Kontrazeptiva. Selbst Präparate, bei denen man auf den ersten Blick keine Probleme vermutet hätte, können ungünstig sein: So können die Plasmaspiegel von Saquinavir durch die gleichzeitige Einnahme von Knoblauchkapseln um rund die Hälfte reduziert werden (Piscitelli 2002). Selbst eine scheinbar harmlose Substanz wie Vitamin C kann die Indinavir-Spiegel signifikant senken (Slain 2005). Auch Marcumar kann ein Problem sein; Ritonavir senkt die Spiegel deutlich (Llibre 2002). Typische weitere „Problem"-Medikamente sind außerdem Migränemittel, Prokinetika und Sedativa/Hypnotika. Unter Ergotamin und Ritonavir ist ein Todesfall beschrieben (Pardo 2003). Auch die gleichzeitige Gabe von HAART und PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) hat ihre Gefahren, siehe das Kapitel *Sexuelle Dysfunktion*, Seite 649.

Drogen oder Alkohol können auch mit HAART interagieren. Für Substituierte kann sich bei bestimmten Substanzen wie zum Beispiel Nevirapin und Efavirenz der Bedarf an Methadon deutlich erhöhen. Dies gilt in schwächerem Maße auch für Ritonavir und Nelfinavir. Für Lopinavir ist die Datenlage uneinheitlich, aber auch hier können Dosisanpassungen erforderlich werden (McCance-Katz 2003, Stevens 2003). Bei Tenofovir scheinen keine relevanten Interaktionen mit Methadon zu bestehen (Smith 2004).

Andere Interaktionen haben noch weitaus gefährlichere Konsequenzen. So wurden mehrere Todesfälle nach gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir und Amphetaminen bzw. MDMA/Ecstasy oder dem gern als Freizeitdroge verwendeten Narkotikum Gammahydroxybutyrat (Samsonit® oder „Liquid Ecstasy") publiziert (Henry 1998, Harrington 1999, Hales 2000). Insbesondere Ritonavir inhibiert den Metabolismus von Amphetaminen (Speed oder MDMA/Ecstasy), Ketaminen oder LSD (Übersicht in: Antoniou 2002). Arzt und Patient sind daher gut beraten, sich vor Therapiebeginn in einem offenen Gespräch auch über Drogen zu unterhalten. Marihuana und THC haben wahrscheinlich nur ein geringes Interaktionspotential (Kosel 2002). Amphetamine sind bei HIV-Patienten offenbar besonders schädlich bzw. neurotoxisch (Langford 2003).

An dieser Stelle kann nicht auf jede Substanz hingewiesen werden. Viele finden sich im Medikamenten-Teil und im Kapitel Interaktionen. Allerdings empfiehlt es sich, immer auch in die Packungsbeilage zu schauen. Sofern bereits Medikamente eingenommen werden, ist der HAART-Beginn in jedem Fall eine gute Gelegenheit, über die bestehende Medikation nachzudenken.

Additive Toxizitäten

Auch potentiell additive Toxizitäten sollten bei der Auswahl der Therapie berücksichtigt werden. Sind gleichzeitig myelotoxische Substanzen (Valganciclovir!) notwendig, sollte man mit AZT vorsichtig sein. Das Gleiche gilt für Dapson und Cotrimoxazol. Bei einer Hepatitis C-Behandlung mit Interferon und Ribavirin ist DDI unbedingt zu vermeiden, nach Möglichkeit auch AZT und D4T. Bei potentiell nephrotoxischen Substanzen ist vor allem bei Tenofovir und Indinavir Vorsicht geboten.

Ungünstig sind schließlich in der Primärtherapie potentiell allergene Substanzen, wenn gleichzeitig eine antiinfektiöse Prophylaxe mit Cotrimoxazol oder anderen Sulfonamiden erforderlich geworden ist. Dazu zählen Nevirapin, Efavirenz, Abacavir (und evtl. Fosamprenavir). Auf diese antiretroviralen Substanzen sollte zugunsten einer „ungestörten" Prophylaxe besser verzichtet werden, schließlich hat man die Wahl. Ansonsten kann es schwer werden, bei einem Arzneimittelexanthem das auslösende Agens zweifelsfrei zu identifizieren.

Welche Substanzklassen verwenden?

Die derzeit gängigen Primärtherapien enthalten zwei Nukleosidanaloga plus entweder ein PI oder ein NNRTI. Ein drittes Nukleosidanalogon wird nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt. Alle drei Strategien senken das AIDS-Risiko etwa gleich deutlich (Olsen 2005). Andere Kombinationen sind dagegen experimentell und außerhalb von Studien nicht gerechtfertigt. Vorteile und Probleme der drei Strategien sind in Tabelle 6.3 aufgeführt.

Tabelle 6.3: Vorteile und Nachteile bei der Auswahl der Substanzklassen

2 NRTIs + PI	2 NRTIs + NNRTI	Triple-Nuke
↑ umfangreiche Daten zu klinischen Endpunkten und zu deutlich immunsupprimierten Patienten	↑ gleichwertige, evtl. sogar bessere VL-Suppression als mit PI	↑ geringe Pillenzahl, einfache Dosierung
↑ Langzeitergebnisse vorhanden	↑ geringe Pillenzahl. Once Daily möglich	↑ lässt diverse Optionen offen
↑ hohe genetische Resistenz-Barriere	↑ lässt Optionen für PIs offen	↑ wenig Interaktionen
↓ höhere Pillenzahl (bei den älteren PIs), teilweise strenge Einnahmevorschriften, Once Daily meist nicht zugelassen	↓ klinischer Effekt nicht eindeutig bewiesen (nur Surrogatmarker-Studien)	↓ weniger wirksam, bei hoher Viruslast und v.a. bei TDF-haltiger Triple-Nuke-Therapie
↓ häufig Interaktionen	↓ wenig Daten bei massiver Immunsuppression	↓ Once Daily mit AZT nicht möglich
↓ Kreuzresistenzen bei einigen PIs, weitere Optionen dann beschränkt	↓ sehr schnell auftretende komplette Kreuzresistenz	↓ keine klinischen Endpunkte, keine Langzeitdaten
↓ Langzeittoxizitäten, Lipodystrophie, Dyslipidämie bei den meisten PIs	↓ am Anfang enges Monitoring (v.a. NVP) nötig, häufig Allergien	↓ Evtl. erhöhte mitochondriale Toxizität bei drei NRTIs

Studien, in denen diese Strategien direkt miteinander verglichen wurden, gibt es nur wenige. Die meisten getesteten Kombinationen werden außerdem nicht mehr verwendet, so dass die Aussagekraft dieser Studien begrenzt ist. Dies gilt zum Beispiel für die Atlantic-Studie (van Leeuwen 2003) oder die CLASS-Studie (Bartlett 2004), aber auch einige andere (Gerstoft 2003).

In 2006 wurde mit ACTG 5142 eine randomisierte Studie publiziert, in der mit Lopinavir ein geboosterter PI gegen den NNRTI Efavirenz getestet wurde (Riddler 2006) – zwei der aktuell meistverwendeten Medikamente. In diese dreiarmige US-Studie waren 753 therapienaive Patienten aufgenommen worden. In zwei Armen wurde zu zwei NRTIs (die Auswahl war frei und bestand meist 3TC plus AZT, TDF oder D4T-XR) entweder Lopinavir/r oder Efavirenz gegeben, der dritte Arm erhielt eine NRTI-freie Therapie aus Lopinavir/r und Efavirenz. Für viele Beobachter, die eher ein Kopf-an-Kopf-Rennen erwartet hatten, kamen die Resultate überraschend (Tabelle 6.4.): Efavirenz war effektiver als Lopinavir/r.

Tabelle 6.4: ACTG 5142 – wesentliche Ergebnisse nach 96 Wochen (Riddler 2006)

Arm	Kein Therapieversagen*	Fortsetzung der Therapie	< 50 (< 200) Kopien/ml	CD4-Anstieg, Zellen/µl
EFV + 2 NRTIs	76 %	60 %	89 % (93 %)	241
LPV/r + 2 NRTIs	67 %	54 %	77 % (86 %)	285
EFV + LPV/r	73 %	61 %	83 % (92 %)	268

* definiert als Viruslast > 200 Kopien/ml oder Abfall < 1 Logstufe nach 32 Wochen oder Änderung der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen

Die Unterschiede in der antiviralen Wirksamkeit zwischen EFV+NRTIs und LPV/r+NRTIs waren signifikant, die Rate der Patienten mit unter 50 Kopien/ml nach 96 Wochen unterschied sich immerhin um 12 %. Der NRTI-freie Arm lag in etwa zwischen den anderen beiden. Obwohl im EFV+NRTIs-Arm die Rate virologischen Versagens niedriger war – wenn die Therapie versagte, lagen häufiger Resistenzen vor als in den LPV/r-Armen, zudem stiegen die CD4-Zellen unter LPV/r stärker an als unter EFV. Überraschend war das recht gute Abschneiden des NRTI-freien Armes. Vereinfacht zeigt ACTG 5142, dass NNRTIs möglicherweise etwas effektiver sind, weil sie etwas besser vertragen werden. Resistenzen treten allerdings rascher auf als unter geboosterten PIs.

So wird auch ACTG 5142 als bislang jüngste Studie dieser Art keine endgültige Antwort geben können, es bleiben Pros und Contras für einzelne Strategien – die Kontroverse um die beste Primärtherapie dauert an.

Im Folgenden werden verschiedene Strategien in der Primärtherapie genauer besprochen. Dazu zählen:

1. Zwei NRTIs plus ein NNRTI
2. Zwei NRTIs plus ein Proteasehemmer
3. Drei NRTIs („Triple Nuke“)
4. Once-Daily-Kombinationen
5. Experimentelle Kombinationen („Nuke Sparing“, intensivere Ansätze)
6. Problematische Primärtherapien, die in jedem Fall vermieden werden sollten

1. Zwei NRTIs plus ein NNRTI

NNRTI-haltige Regime sind in ihrer antiviralen Potenz den PI-Kombinationen mindestens gleichwertig und vermutlich sogar besser. In zahlreichen randomisierten Studien schnitten die NNRTIs gut ab: So haben sich Efavirenz-basierte Regime in Studien wie 006, ACTG 384, ACTG 5095 oder CLASS gegenüber Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir/r oder Triple-Nuke als überlegen erwiesen (Staszewski 1999, Robbins 2003, Gulick 2004, Bartlett 2004).

Neuere Studien wie ACTG 5142 oder FIRST scheinen die Überlegenheit der NNRTIs noch zu untermauern (MacArthur 2006, Riddler 2006). Nevirapin-basierte Regime waren in Combine oder Atlantic mindestens gleichwertig mit Nelfinavir, Indinavir und besser als Triple-Nuke (Podzamczer 2002, van Leeuwen 2003). Im der 2NN-Studie gab es zwischen Efavirenz und Nevirapin keine entscheidenden Unterschiede (van Leth 2004). Vorteile der NNRTI-Kombinationen sind zudem eine niedrige Pillenzahl und die gute Verträglichkeit. Im Gegensatz zu den PIs gibt es allerdings keine Studien zu klinischen Endpunkten. Ebenso fehlen Langzeitdaten zu stark immunsupprimierten Patienten. Nachteile der NNRTIs sind zudem die raschen Kreuzresistenzen, aus der sich theoretisch ein Nachteil bei hochvirämischen Patienten ergeben könnte – bewiesen wurde dies bislang jedoch von keiner Studie. Nicht selten sind außerdem Allergien. Nevirapin muss unbedingt eingeschlichen werden, bei Efavirenz sind die ZNS-Störungen zu erwähnen.

TDF+3TC/FTC plus Efavirenz (oder Nevirapin): ist derzeit eine der aus unserer Sicht besten Kombinationen. In der doppelblind randomisierten Gilead 903-Studie war sie virologisch genauso effektiv wie D4T+3TC (plus Efavirenz), allerdings deutlich verträglicher, vor allem hinsichtlich Polyneuropathie und Lipodystrophie (Gallant 2004). In der 934-Studie waren TDF+FTC plus Efavirenz effektiver, weil verträglicher als AZT+3TC plus Efavirenz (Gallant 2006, Pozniak 2006). Zu Nevirapin gibt es bislang wenige Daten in der Kombination mit TDF+3TC/FTC, ein wesentlicher Unterschied scheint jedoch eher unwahrscheinlich. Allerdings wurde unlängst in der kleinen Daufin-Studie unter einer Once-Daily-Kombination aus TDF+3TC+Nevirapin vermehrt Therapieversagen beobachtet (Rey 2007).

AZT+3TC plus Efavirenz oder Nevirapin: diese Regime zählten lange zu den am häufigsten verwendeten Kombinationen und sind in vielen großen Meilenstein-Studien untersucht worden (006, Combine, ACTG 384, 5095, 934). Zu beachten sind Nebenwirkungen in den ersten Wochen, die meist auf AZT zurückzuführen sind. In der 934-Studie traten zum Teil erhebliche Anämien und gastrointestinale Probleme auf, die Wirkung von AZT+3TC wurde dadurch gegenüber TDF+FTC deutlich kompromittiert (Gallant 2006, Pozniak 2006). Wenn die ersten Wochen einmal überstanden sind, ist eine Kombination aus AZT+3TC plus Nevirapin oder Efavirenz oft ein langjähriger „Selbstgänger". Ein immer wichtigeres Argument gegen diese Kombination ist die Tatsache, dass AZT zweimal täglich eingenommen werden muss – Once-Daily ist nicht möglich.

D4T+3TC plus Efavirenz oder Nevirapin: Für D4T+3TC ist es nach der 903-Studie (siehe oben) und nach der ABCDE-Studie (Podzamczer 2006) eng geworden. Diese Kombination bietet sich nur noch an, wenn bereits zu Therapiebeginn Probleme mit Niere und Blutbildung bestehen. In Frage kommen zum Beispiel Patienten unter Chemotherapie oder Ganciclovir. In 2NN waren D4T+3TC+Efavirenz und D4T+3TC+Nevirapin in etwa gleichwertig (Van Leth 2004).

2. Zwei NRTIs plus ein Proteasehemmer

Diese Kombination ist die einzige HAART, für die randomisierte Studien einen Effekt anhand klinischer Endpunkte nachwiesen (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Auch gibt es Erfahrungen über längere Zeiträume, teilweise über fünf Jahre und mehr (Gulick 2003, Hicks 2003). Angesichts der Robustheit geboosterter PIs gegenüber viralen Resistenzen favorisieren viele Experten diese Kombinationen auch heute noch, vor allem bei AIDS-Patienten mit hoher Viruslast. Ob in der Primärtherapie ein Vorteil besteht, ist nicht bewiesen. Nachteile der PI-haltigen Primärtherapie sind die oft höheren Pillenzahlen und häufig auch Nebenwirkungen – beides erschwert die Compliance. Zu den gängigsten Kombinationen:

Zwei NRTIs plus Lopinavir/r: Werden in vielen Leitlinien als eine Kombination eingestuft, die vorzugsweise eingesetzt werden sollte. Die Langzeitwirkung scheint gut zu sein (Hicks 2003). Bislang wurden so gut wie keine Resistenzen unter einer solchen Primärtherapie beschrieben. Die Kombination D4T+3TC+Lopinavir/r hat sich in der bislang einzigen vergleichenden Studie als effektiver erwiesen als D4T+3TC+Nelfinavir. Nach 48 Wochen hatten 67 % versus 52 % der Patienten eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (Walmsley 2002). Nach KLEAN und Gemini sieht es allerdings so aus, als wäre Lopinavir/r in der Primärtherapie nicht effektiver ist als andere geboosterte PIs (Eron 2006, Slim 2006). Nach ACTG 5142 könnte es Efavirenz sogar unterlegen sein (Riddler 2006, siehe oben). Als Nuke-Backbone wird in den meisten Studien zurzeit TDF+FTC verwendet (Johnson 2006).

ABC+3TC plus Fosamprenavir/r: ABC+3TC (Kivexa®) haben sich in den NEAT- und SOLO-Studien als gut wirksam in Kombination mit Fosamprenavir erwiesen (Gathe 2004, Rodriguez-French 2004). In der KLEAN-Studie waren unter Fosamprenavir/r keinerlei Unterschiede gegenüber Lopinavir zusehen, auch nicht hinsichtlich der Verträglichkeit. Diarrhoen oder Cholesterinerhöhungen waren nicht seltener (Eron 2006). Wir würden bei Fosamprenavir/r einen Backbone aus ABC+3TC empfehlen, da die Datenlage dazu am besten ist. Wahrscheinlich sind aber auch andere Nukes möglich. In der ALERT-Studie war Fosamprenavir/r etwa so effektiv wie Atazanavir/r, bei einem Backbone aus TDF+FTC (Smith 2006).

Zwei NRTIs plus Saquinavir/r: AZT+DDC+Saquinavir war die erste PI-Kombination, für die ein Überlebensvorteil gezeigt wurde (Stellbrink 2000). Allerdings wird Saquinavir heute mit anderen NRTIs und, wichtiger noch, nur noch geboostert gegeben (Saquinavir/r, 1000/100 BID). Die Verträglichkeit ist wahrscheinlich besser als von Indinavir/r (Dragstedt 2003). Zu AZT-haltigen Nuke-Backbones gibt es mehr Daten als zu TDF-haltigen. In der relativ kleinen GEMINI-Studie scheint Saquinavir/r bei einem Backbone aus TDF+FTC allerdings nicht wesentlich schlechter als Lopinavir zu sein (Slim 2006).

Zwei NRTIs plus Nelfinavir: gehörten früher zu den meistverwendeten ART-Regimen. In den Zulassungsstudien wurde Nelfinavir mit AZT+3TC kombiniert (Saag 2001, Gartland 2001). In Combine war Nelfinavir im Trend etwas schwächer als Nevirapin (Podczamczer 2002), in INITIO klar schwächer als Efavirenz (Yeni 2006). Auch im Vergleich zu geboosterten PIs wie Lopinavir/r oder Fosamprenavir/r ist Nelfinavir schwächer (Walmsley 2002, Gathe 2004, Rodriguez-French 2004). Aufgrund der hohen Pillenzahl und den oft erheblichen Diarrhoen ist Nelfinavir in der Primärtherapie heute nicht mehr zu empfehlen. Ausnahme ist eine Schwangerschaft, wo sich Nelfinavir als sicher erwiesen hat.

3. Drei NRTIs – „Triple-Nuke“

Triple-Nuke-Therapien haben Vorteile: Wenig Pillen, wenig Interaktionen, keine PI- oder NNRTI-typischen Nebenwirkungen und die Tatsache, dass alle anderen Substanzklassen für später aufgespart werden. Entscheidender Nachteil ist, dass Triple-Nuke wohl virologisch schwächer ist als divergente Kombinationen aus mehreren Substanzklassen. Mit wachsendem Wissen um die mitochondriale Toxizität der NRTIs hat dieser Ansatz zudem an Attraktivität verloren.

AZT+3TC+ABC: Diese Kombination in einer Tablette Trizivir® (zweimal täglich) ist die klassische Triple-Nuke-Therapie. Trizivir® ist nicht so potent wie divergente Kombinationen. Zwar konnte es noch einigermaßen mit zwei NRTIs plus jeweils ungeboosterten PIs wie Nelfinavir, Atazanavir (Matheron 2003, Kumar 2006) oder Indinavir (Staszewski 2001, Vibhagool 2004) mithalten, doch spätestens seit ACTG 5095 gilt Trizivir® nicht mehr als gleichberechtigte Primärtherapie (Gulick 2004). In dieser doppelblind randomisierten Studie erhielten 1.147 therapienaive Patienten entweder AZT+3TC+ABC, AZT+3TC plus Efavirenz oder AZT+3TC+ABC plus Efavirenz. Endpunkt war eine Viruslast > 200 Kopien/ml, was nach 32 Studienwochen bei 21 % im Trizivir®-Arm der Fall war, gegenüber nur 11 % in den beiden anderen Armen. Diese Unterschiede waren signifikant, der Triple-Nuke-Arm mit AZT+3TC+ABC wurde abgebrochen.

Trizivir® wird meist gut vertragen, allerdings ist eine Aufklärung über die Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion erforderlich. Für die AZT-Dosis in Trizivir® gilt das Gleiche wie für Combivir® – sie kann für einige Patienten zu hoch sein.

TDF+3TC+ABC/DDI: sollten vermieden werden (Jemsek 2004, Gallant 2005, Khanlou 2005). In bis zu 49 % droht ein frühes virologisches Therapieversagen, wahrscheinlich aufgrund niedriger genetischer Resistenzbarrieren (Landman 2005). Dies gilt auch für vorbehandelte Patienten, die HAART mit diesen Kombinationen „vereinfachen“ (Hoogewerf 2003, Perez-Elias 2005).

TDF+AZT+3TC(+ABC): Wir selbst haben retrospektiv gute Erfahrungen mit TDF+AZT+3TC gemacht (Mauss 2005). Offenbar ist das Thymidin-Analogon AZT aufgrund der unterschiedlichen Resistenzpfade protektiv für Tenofovir-assoziierte Mutationen (Rey 2006, siehe auch *Resistenzen*, Seite 309). Pilotstudien berichtete zudem von niedrigen virologischen Versagerraten unter einer Quadruple-Nuke-Therapie mit TDF+AZT+3TC+ABC (Moyle 2006, Elion 2006), über deren Langzeittoxizität und –wirksamkeit allerdings noch nichts bekannt ist.

Abseits von Trizivir® und Tenofovir wurde eine Reihe Triple-Nuke-Therapien getestet, meist mit D4T und DDI (Gerstoft 2003, Van Leeuwen 2003, Bartlett 2004). Sie spielen in der Praxis heute keine Rolle mehr.

Fazit: Es fällt schwer, für Triple-Nuke in der Primärtherapie noch die Fahne hoch zu halten. Abgesehen von den miserablen Ergebnissen von einigen TDF-haltigen Therapien ist Triple-Nuke insgesamt etwas schlechter als divergente Therapien. Für diese Option kommen nur noch Patienten mit Compliance-Problemen oder mit interaktionsträchtiger Komedikation (Tuberkulostase, MAC-Therapie, Marcumar) und niedriger Viruslast in Frage. Als Erhaltungstherapie ist Triple-Nuke allerdings noch nicht vom Tisch (siehe folgende Kapitel).

4. Once-Daily-Kombinationen

In den letzten Jahren sind viele Medikamente für die einmal tägliche Gabe („Once Daily“, OD) zugelassen worden (siehe Tabelle 6.5.). Viele OD-Optionen für die Primärtherapie sind möglich, wie TDF+FTC(3TC)+EFV (Saag 2004, Gallant 2006), ABC+3TC+EFV (Moyle 2005) und TDF+FTC+LPV/r (Johnson 2006).

Theoretisch wird von einigen Experten befürchtet, dass OD-Regime hinsichtlich der Resistenzentwicklung ungünstig sind. Wird die Einnahme vergessen, ist gleich ein ganzer Tag verloren. Möglicherweise sind OD-Regime deshalb gerade bei Patienten mit schlechter Compliance problematisch. Sofern sie im Rahmen von DOT-Programmen (directly observed therapy) überwacht werden, können OD-Regime gerade bei diesen Patienten jedoch sehr hilfreich sein (Staszewski 2000, Mitty 2005+2006). In der ACTG 5073-Studie brachte eine DOT mit einer Kombination aus Lopinavir/r+FTC+D4T-XR allerdings keinen Vorteil, die Einmalgabe täglich war zudem etwas weniger effektiv (Mildvan 2007).

Ob Once-Daily abseits solcher Programme die Compliance per se verbessert, ist nicht geklärt. Nach unserer Erfahrung ist es ein größerer Schritt von drei auf zwei Gaben als von zwei auf eine. Einer Metaanalyse (Claxton 2001) zufolge ist die Compliance bei Once-Daily besser als bei einer dreimal oder viermal täglichen Gabe, nicht jedoch als bei der Zweifachgabe („BID“ im englischen Sprachraum). Zwischen OD und BID scheint es keinen Unterschied zu geben, wenn die BID-Regime einfach sind und gut vertragen werden (Stone 2004). Patienten wünschen sich zwar oft Once-Daily – aber nur wenn es keine Nahrungsvorschriften gibt und die Pillenzahl klein ist (Moyle 2003). Schon aufgrund der Pillenzahl werden sich daher OD-PI-Kombinationen mit Saquinavir/r oder Lopinavir/r trotz recht guter Daten wohl nicht durchsetzen (Eron 2004, Ananworanich 2005, Johnson 2006).

Durch die höheren Maximalspiegel könnte außerdem die Verträglichkeit einiger Substanzen schlechter werden. So führte OD-Lopinavir in der 418-Studie zu mehr Diarrhoen als die zweimalige Gabe (Johnson 2006). Once-Daily hat aber nicht nur auf die Maximalspiegel einen Einfluß – die längeren Intervalle zwischen den Einnahmen haben auch zur Folge, dass die Talspiegel sinken, vor allem bei geboosterten PIs. Dies kann bei vorbehandelten Patienten relevant sein (Elston 2004, la Porte 2005), dürfte aber in der Primärtherapie keine große Rolle spielen.

Fazit: Es besteht keineswegs eine Notwendigkeit, Patienten auf OD-Regime einzustellen. Allerdings sollte der Wunsch des Patienten berücksichtigt werden. Gerade bei Berufstätigkeit mit wechselnden Einsatzzeiten oder unregelmäßiger Lebensführung kann es schwierig werden, zweimal am Tag zu festen Zeitpunkten Medikamente einzunehmen. Aber auch diese Patienten müssen wissen, dass es bei Once-Daily genauso darauf ankommt, die Medikamente pünktlich zu nehmen.

Tabelle 6.5: Antiretrovirale Medikamente und ihr Einsatz für Once-Daily (OD)

Handelsname	Abk., Substanz	Once-Daily?	Bemerkung
Nukleosidische und Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)			
Combivir®	AZT+3TC	Nein	definitiv nicht möglich wegen AZT
Emtriva®	FTC	Ja	
Epivir®	3TC	Ja	
Kivexa®	3TC+ABC	Ja	
Retrovir®	AZT	Nein	definitiv nicht möglich
Trizivir®	AZT+3TC+ABC	Nein	definitiv nicht möglich wegen AZT
Truvada®	FTC+TDF	Ja	
Videx®	DDI	Ja	Muss nüchtern genommen werden
Viread®	TDF	Ja	
Zerit®	D4T	Nein	D4T-XR kommt wohl nicht mehr
Ziagen®	ABC	Ja	
Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)			
Rescriptor®	DLV	Nein	definitiv nicht möglich
Sustiva®	EFV	Ja	
Viramune®	NVP	Evtl.	Viele Daten, OD-Zulassung geplant
Protease-Inhibitoren (PIs)			
Aptivus®	TPV/r	Nein	wohl nicht möglich
Crixivan®	IDV/r	Nein	Wenig Daten
Darunavir®	DRV/r	Evtl.	Studien laufen
Invirase 500®	SQV/r	Evtl.	Studien laufen
Kaletra®	LPV/r	Ja	in den USA zugelassen, nicht in Europa
Reyataz®	ATV/r	Ja	auch ungeboostert in den USA
Telzir®	FPV/r	Ja	in den USA zugelassen, nicht in Europa
Viracept®	NFV	Nein	Kaum Daten
Fusionsinhibitoren			
Fuzeon®	T-20	Nein	OD definitiv nicht möglich

5. Experimentelle Kombinationen

HAART muss einfacher und verträglicher werden. Allerdings drängt die Zeit, und es kann nicht nur auf neue Substanzen gewartet werden. An zwei Ansätzen wird derzeit gearbeitet: Kombinationen, die auf NRTIs verzichten (Nuke-Sparing), und so genannte Induktionstherapien, also intensive Kombinationen mit mehr als drei wirksamen Substanzen oder mit Substanzen aus drei Wirkstoffklassen.

„Nuke-Sparing“

Klassische HAART-Regime enthalten als „Rückgrat“ jeweils zwei NRTIs („Nuke-Backbone“). Dies ist vor allem historisch begründet: NRTIs waren die ersten Medikamente auf dem Markt, und als die NNRTIs und PIs entwickelt wurden, war die Gabe von zwei NRTIs als Standard etabliert. Mit wachsendem Wissen um die mitochondriale Toxizität der NRTIs wird „Nuke-Sparing“, also der Verzicht auf NRTIs, auch in der Primärtherapie zunehmend untersucht (siehe Tabelle 6.6). Einige Studien an vorbehandelten Patienten haben Nuke-Sparing bereits mit Erfolg getestet (siehe *Wann eine HAART umstellen*, Seite 206), und auch in der Salvage-Therapie werden Doppel-PI-Kombinationen untersucht.

Tabelle 6.6: Nuke-Sparing bei therapienaiven und geringgradig vorbehandelten Patienten, prospektive Studien, jeweils Intention-to-treat-Analyse

	n (naiv)	**Kombination**	**(Studie)**	**Anteil < 50 Kopien/ml**
Staszewski 1999	148 (126)*	EFV+IDV	(006-Studie)	47 % nach 48 Wo
Gisolf 2000	104 (104)	SQV+RTV	(Prometheus)	63 % nach 48 Wo (< 400)
Lopez-Cortes 2003	42 (0)**	EFV+SQV/r		71 % nach 52 Wo
Stek 2003	47 (na)*	EFV+IDV/r	(EASIER)	53 % nach 48 Wo
Boyd 2003	61 (0)*	EFV+IDV/r	(HIVNAT 009)	69 % nach 96 Wo
Hellinger 2005	20 (4)*	SQV+LPV/r	(PIN)	70 % nach 48 Wo
Cameron 2005	16 (16)	SQV+LPV/r	(ACTG 384)	63 % nach 48 Wo
Allavena 2005	86 (65)*	EFV+LPV/r	(BIKS)	73 % nach 48 Wo (< 400)
Harris 2005	14 (14)	NVP+LPV/r	(CTN 177)	78 % nach 48 Wo
Ward 2006	63 (63)	EFV+ATV/r	(BMS 121)	63 % nach 48 Wo
Riddler 2006	253 (253)	EFV+LPV/r	(ACTG 5142)	83 % nach 96 Wo

*alle PI-naiv. **22/42 unter 50 Kopien/ml zum Switch-Zeitpunkt. na = nicht angegeben.

Aber in der Primärtherapie? Nachdem in der 006-Studie eine NRTI-freie Kombination aus Indinavir+Efavirenz relativ schlecht abschnitt (Staszewski 1999), schien Nuke-Sparing vorerst passé. Doch der Druck auf NRTIs nimmt zu. Die erste große Studie, die überzeugende Daten zum Nuke-Sparing brachte, war ACTG 5142 (Riddler 2006, siehe oben). Sie zeigte, dass eine Kombination aus Lopinavir/r und Efavirenz nicht schlechter ist als Lopinavir/r oder Efavirenz plus jeweils zwei NRTIs. ACTG 5142 wird sicher zu weiteren Studien führen und mittelfristig Nuke-Sparing in der Primärtherapie möglicherweise mehr etablieren als bisher.

Randomisierte Studien abseits von ACTG 5142 und 006 gibt es bislang nur wenige. In EASIER erhielten die Patienten neben Indinavir/r und Efavirenz entweder D4T oder nicht. Nach 48 Wochen zeigten sich vergleichbare Effekte hinsichtlich der Surrogatmarker – D4T brachte keinen zusätzlichen Effekt. Allerdings war der Wert dieser Studie durch eine relativ hohe Abbruchrate gemindert (Stek 2003). Zwei kleine, randomisierte Studien fanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede von Nuke-Sparing zu Standard-Regimen (Harris 2005, Cameron 2005).

Unklar ist noch, ob Nebenwirkungen durch Nuke-Sparing tatsächlich reduziert werden. In HIVNAT009 wurde berichtet, dass sich die Lipoatrophie zurückbildet (Boyd 2005), in CTN 177 hatte Nuke-Sparing günstige Effekte auf das Laktat (Harris 2005). In ACTG 5142 war die Lipoatrophierate vermindert, die Verträglichkeit ansonsten jedoch nicht besser als unter konventionellen Regimen. Dyslipidämien wurden sogar häufiger beobachtet (Riddler 2006, Haubrich 2007). Angesichts der aktuellen Datenlage ist es noch zu früh, um Nuke-Sparing als gleichberechtigten Ansatz empfehlen zu können.

Monotherapien, alternierende Therapien

Geht es noch einfacher? Im Sommer 2003 wurde ein avantgardistisches Konzept vorgestellt: Monotherapie mit geboosterten PIs. Angesichts der hohen Resistenzbarrieren geboosterter PIs war der Erfolg zum Teil beachtlich (siehe *Womit umstellen?*, Seite 214). In der Primärtherapie fällt es angesichts der immer größeren Auswahl

gut verträglicher Substanzen allerdings schwer, vernünftige Gründe für die Monotherapie zu finden.

Ein weiterer Ansatz sind alternierende Therapien. In der SWATCH-Studie wurden 161 Patienten auf D4T+DDI+Efavirenz oder AZT+3TC+Nelfinavir randomisiert (Martinez-Picado 2003). Ein dritter Arm wechselte alle drei Monate zwischen beiden Regimen, sobald die Viruslast unter der Nachweisgrenze lag. Nach 48 Wochen war das virologische Versagen im alternierenden Arm signifikant reduziert. Hinsichtlich anderer Parameter (CD4-Zellen, Nebenwirkungen) ergaben sich keine Unterschiede. Angesichts der guten Verträglichkeit vieler Therapien haben solchen alternierenden Strategien, die die Patienten durchaus durcheinander bringen können, jedoch an Bedeutung verloren.

Intensivere (Induktions-) Behandlung mit 4-5 Medikamenten

Immer wieder wird die Frage aufgeworfen, ob nicht bei Patienten mit hoher Viruslast intensivere Ansätze als konventionelle Dreifachkombinationen nötig sind. Aus Sorge um schnell auftretende Resistenzen beginnen einige Behandler bei diesen Patienten mit einer „Induktion" aus vier oder gar fünf Medikamenten, die dann bei guter Virussuppression auf eine Dreifachkombination vereinfacht wird. Validiert ist dieses Konzept nicht, das auf theoretischen Überlegungen oder kleinen Modellstudien basiert, denen zufolge die Viruslast unter intensiveren Kombinationen rascher sinkt als unter Standardtherapien (Ramratnam 2004). Zu unterscheiden sind Ansätze, in denen mehr Einzelsubstanzen gegeben werden, von Ansätzen, in denen drei statt zwei Wirkstoffklassen verwendet werden.

Mehr Einzelsubstanzen**:** bringen wohl keine Vorteile. Jeweils zwei PIs statt nur einem PI oder zwei statt einem NNRTI hatten sogar eher negative Folgen (Moyle 2000, Katzenstein 2000, van Leth 2004). Auch für drei statt zwei NRTIs gibt es kein Argument (Staszewski 2003, Orkin 2005). Die ACTG 5095-Studie zeigte bei 765 Patienten keinerlei Unterschiede zwischen Combivir®+Efavirenz und Trizivir®+Efavirenz, auch nicht bei hochvirämischen Patienten (Gulick 2005).

Mehr Wirkstoffklassen: Bei der Frage, ob man drei statt zwei Wirkstoffklassen einsetzen soll, ist die Datenlage nicht ganz so eindeutig.

- **ACTG 388:** 517 relativ weit fortgeschrittene HIV-Patienten erhielten zu AZT+3TC entweder Indinavir, Indinavir+Efavirenz oder Indinavir+Nelfinavir (Fischl 2003). Nach zwei Jahren war das virologische Versagen unter Indinavir+Efavirenz niedriger als in den anderen Armen. Am schlechtesten schnitten Indinavir+Nelfinavir ab. ACTG 388 zeigte somit einen Vorteil einer Drei- gegenüber einer Zwei-Klassen-Therapie mit Indinavir. Allerdings waren einige Patienten vorbehandelt, rund 10 % hatten bereits zur Baseline Resistenzen.
- **ACTG 384:** 980 Patienten wurden auf sechs Arme verteilt (Robbins 2003, Shafer 2003) – jeweils AZT+3TC oder D4T+DDI mit entweder Efavirenz, Nelfinavir oder Efavirenz+Nelfinavir. Die NRTIs wurden verblindet, der Rest offen gegeben. Die Daten nach einem Follow-up von 28 Monaten bleiben verwirrend: AZT+3TC waren besser als D4T+DDI, aber nur, wenn mit Efavirenz kombiniert wurde – mit Nelfinavir galt dies nicht. Umgekehrt war Efavirenz besser als Nelfinavir, aber nur mit AZT+3TC als Backbone. Die Vierfacharme liefen besser als alle Dreifacharme zusammen, aber nicht im Vergleich zu dem besten Einzelarm AZT+3TC+Efavirenz.

- **INITIO**: 911 Patienten erhielten in einem offenen Design zu D4T+DDI entweder Efavirenz, Nelfinavir oder Efavirenz+Nelfinavir. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen Vierfach- und Dreifacharmen (Yeni 2006). Wesentliches Problem dieser auf eine mehrjährige Laufzeit angelegten Studie war, dass die Therapieregime inzwischen von der Realität überholt wurden und die Aussteigerraten dementsprechend hoch waren.
- **ANRS 081:** Testete ein Drei-Klassen-Regime aus D4T+Nevirapin+Indinavir gegen ein herkömmliches Regime aus D4T+3TC+Indinavir an 145 entweder therapienaiven oder kaum vorbehandelten Patienten. Der Drei-Klassen-Arm lief schlechter: Zu Woche 72 hatten 52 % versus 79 % eine Viruslast unter 20 Kopien/ml, 43 % hatten die Nevirapin-Therapie abgebrochen (Launay 2002).
- **FIRST (CPCRA 058):** 1397 Patienten erhielten zu zwei NRTIs entweder einen PI, einen NNRTI, oder einen PI plus einen NNRTI. Da die Studie bereits vor mehr als fünf Jahren begann, war der häufigste PI Nelfinavir, geboosterte PI-Regime selten. Trotz dadurch begrenzter Aussagekraft zeigte sich: am besten waren die NNRTIs, die Dreiklassen-Therapie war nicht besser (MacArthur 2006).

Fazit: In den erwähnten Studien standen einer vermeintlich besseren Wirksamkeit (die meist gar nicht gezeigt werden konnte) stärkere Nebenwirkungen gegenüber. Es besteht die Gefahr, dass Patienten durch die höhere Pillenzahl und durch Nebenwirkungen „abgeschreckt“ werden. Außerdem fällt auf, wie wenig Daten es zu Patienten gibt, die erst in fortgeschrittenen Stadien mit HAART anfangen („Late Presenters“). Derzeit ist deshalb weder klar, ob und bei welchen Patienten eine intensive Therapie sinnvoll ist, noch welche Substanzen gewählt werden sollen.

6. Ungünstige Primärtherapien

Zu den ungünstigen Kombinationen zählen alle Arten von Mono- und Zweifachtherapien, insbesondere zwei NRTIs, aber auch ein NRTI plus ein NNRTI (Montaner 1998). Bei den NRTIs sollte darauf geachtet werden, dass sie nicht um die gleichen Basen konkurrieren. Kombinationen von Thymidin-Analoga (AZT+D4T) bzw. Cytidin-Analoga (FTC+3TC) machen keinen Sinn. AZT+D4T wirken sogar antagonistisch (Havlir 2000, Pollard 2002). Verzichtet werden sollte auf DDC (HIVID®), Saquinavir-SGC (Fortovase®) und Amprenavir (Agenerase®), die teilweise inzwischen vom Markt genommen wurden. T-20, Darunavir und Tipranavir, aber auch Delavirdin und Atazanavir sind für die Primärtherapie nicht zugelassen. Ritonavir ist in voller Dosis (nicht als Boosterung!) abzulehnen, da es einfach zu schlecht vertragen wird. Dies gilt aufgrund der mitochondrialen Toxizität auch für die früher viel verwendete Kombination D4T+DDI.

Abacavir plus NNRTIs gleichzeitig: eine neue ABC-haltige Kombination sollte nicht noch einen neuen NNRTI beinhalten. Beide können Allergien verursachen, die oft nur schlecht voneinander unterscheidbar sind. Für Abacavir ist schon bei Verdacht auf eine Allergie eine Reexposition ausgeschlossen, so dass ein wichtiges Medikament unnötigerweise und auf immer verloren gehen kann. In CNA30024 entwickelten immerhin 9 % unter ABC+3TC+Efavirenz eine HSR (DeJesus 2004). Es sollte daher ein Abstand von 4-6 Wochen eingehalten werden, wenn Abacavir und NNRTIs in eine neue Kombination integriert werden sollen.

NNRTI-Kombinationen: wirken nicht-kompetitiv am gleichen Ansatzpunkt, alle können überdies ein Exanthem verursachen, bei dem die Differentialdiagnose schwierig wird. Die Efavirenz-Spiegel scheinen durch Nevirapin relevant zu sinken (Veldkamp 2001). Nach der 2NN-Studie scheint die Kombination aus Nevirapin und Efavirenz endgültig vom Tisch. Der Kombinationsarm schnitt vor allem aus Toxizitätsgründen schlechter ab als die Vergleichsarme (Van Leth 2004).

TDF-Triple-Nuke: Tenofovir sollte nicht im Rahmen einer Triple-Nuke-Therapie gegeben werden. Zu viele Studien haben von einem schlechten Ansprechen, insbesondere in Kombination mit ABC+3TC berichtet (Hoogewerf 2003, Jemsek 2004, Khanlou 2005, Gallant 2005). Siehe dazu das Kapitel *Triple-Nuke*.

TDF+DDI: Wohl selten ist eine Kombination innerhalb weniger Monate durch eine solche Datenfülle begraben worden: Wenigstens fünf Studien, in denen TDF+DDI plus ein NNRTI getestet wurden, fande eine hohe virologische Versagerrate, sie wurden teilweise vorzeitig abgebrochen (Leon 2005, Podzamczer 2005, Maitland 2005, van Lunzen 2005, Torti 2005). Virologisches Therapieversagen wurde vor allem bei deutlichem Immundefekt und hoher Viruslast beobachtet. Die Firma BMS verschickte sogar einen Warnbrief zu TDF+DDI. Auch gibt es inzwischen Berichte zu ungünstigen Auswirkungen auf die CD4-Zellen (Kakuda 2004, Barrios 2005). Die Gründe dafür liegen möglicherweise in ungünstigen Interaktionen zwischen TDF+DDI. Dazu kommen Berichte über eine gesteigerte Toxizität und insbesondere Pankreatitiden (Blanchard 2003, Martinez 2004, Masia 2005, Crane 2006) – die Kombination TDF+DDI hat in der antiretroviralen Therapie keinen Platz mehr.

Langsames Steigern: Alle Medikamente sollten gleichzeitig begonnen werden. Es ist bestehen signifikante Unterschiede zwischen Patienten, die entweder gleich drei oder zunächst nur zwei Substanzen erhalten (Gulick 1998, Ait-Khaled 2002). Das Risiko virologischen Therapieversagens bleibt noch nach Jahren verdoppelt, auch wenn nur wenige Wochen eine Duotherapie gegeben wird (Phillips 2002). Das „sich Herantasten“, wie es bisweilen aus Sorge um Nebenwirkungen praktiziert wird, ist also unnötig und gefährlich. Dies gilt auch für die Dosierungen – es sollte (Ausnahme: Nevirapin!) immer mit den vollen Dosen begonnen werden.

Vermeidbare Fehler: Was in der Primärtherapie nichts zu suchen hat

- Mono– oder Duotherapien (außerhalb von Studien), aber auch ein „langsames Steigern – stattdessen: immer mit der ganzen HAART anfangen!
- Ein Einschleichen der Dosis (bis auf Nevirapin!)
- T-20, Atazanavir, Delavirdin, Tipranavir (für Primärtherapie nicht zugelassen)
- DDC (HIVID®), SQV-SGC (Fortovase®), Amprenavir (Agenerase®) – der Vertrieb wurde teilweise eingestellt
- Ritonavir (unverträglich – nur als Boosterung zu verwenden)
- AZT+D4T und 3TC+FTC (antagonistische Wirkung)
- TDF+DDI (diverse Gründe), D4T+DDI (zu toxisch)
- TDF im Rahmen von Triple-Nuke (vor allem ohne Thymidinanaloga)
- Gleichzeitiger Beginn von ABC und NNRTIs (Allergiepotential)
- Efavirenz+Nevirapin (zu toxisch)

Literatur

1. Ait-Khaled M, Rakik A, Griffin P, et al. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase during therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in HIV-1-infected adults with no prior antiretroviral therapy. Antivir Ther 2002, 7:43-51. http://amedeo.com/lit.php?id=12008787
2. Allavena C, Ferre V, Brunet-Francois C, et al. Efficacy and tolerability of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing combination of lopinavir/ritonavir and efavirenz in HIV-1-infected patients. J AIDS 2005, 39:300-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15980689
3. Ananworanich J, Hill A, Siangphoe U, Ruxrungtham K, et al. A prospective study of efficacy and safety of once-daily saquinavir/ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive Thai patients. Antivir Ther 2005, 10:761-7. http://amedeo.com/lit.php?id=16218176
4. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. Ann Pharmacother 2002, 36:1598-613. http://amedeo.com/lit.php?id=12243611
5. Barrios A, Rendon A, Negredo E, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. AIDS 2005;19:569-575. http://amedeo.com/lit.php?id=15802975
6. Bartlett JA, Johnson J, G Herrera G, et al. Initial therapy with abacavir+lamivudine combined with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001(CLASS). Abstract TuPeB4544, XV World AIDS Conference 2004, Bangkok
7. Blanchard JN, Wohlfeiler M, Canas A, et al. Pancreatitis treated with didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. Clin Infect Dis 2003; 37: e57-62. http://amedeo.com/lit.php?id=12942419
8. Boyd MA, Siangphoe U, Ruxrungtham K, et al. Indinavir/ritonavir 800/100 mg bid and efavirenz 600 mg qd in patients failing treatment with combination nucleoside reverse transcriptase inhibitors: 96-week outcomes of HIV-NAT 009. HIV Med 2005, 6:410-20. http://amedeo.com/lit.php?id=16268823
9. Boyd MA, Aarnoutse RE, Ruxrungtham K, et al. Pharmacokinetics of indinavir/ritonavir (800/100 mg) in combination with efavirenz (600 mg) in HIV-1-infected subjects. J AIDS 2003; 34:134-9. http://amedeo.com/lit.php?id=14526202
10. Cameron DW, Becker S, Eron J, et al. Comparative safety and anti-HIV activity of a dual protease inhibitor (PI) regimen (lopinavir/ritonavir (LPV/r) + saquinavir (SQV)) versus a nucleoside-containing regimen. Abstract H-523, 45th ICAAC 2005, Washington.
11. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:543-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9492772
12. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001, 23:1296-310. http://amedeo.com/lit.php?id=11558866
13. Crane H, Harrington R, Van Rompaey S, Kitahata M. Didanosine and lower baseline body weight are associated with declining renal function among patients receiving tenofovir. Abstract 780, 13th CROI 2006, Denver.
14. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. Clin Infect Dis 2004, 39:1038-46. http://amedeo.com/lit.php?id=15472858
15. Den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of HAART in HIV-1 infection. AIDS 2000, 14: 2895-902. http://amedeo.com/lit.php?id=11153671
16. Dragstedt UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Randomised trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human HIV type-1 infected patients: the MaxCmin1 trial. J Inf Dis 2003, 188:635-42. http://amedeo.com/lit.php?id=12934178
17. Elion R, Cohen C, DeJesus E, et al. Once-daily abacavir/lamivudine/zidovudine plus tenofovir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naive subjects: a 48-week pilot study. HIV Clin Trials 2006; 7: 324-33. http://amedeo.com/lit.php?id=17208898
18. Elston RC, Yates P, Tisdale M ,et al. GW433908 (908)/ritonavir (r): 48-week results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. Abstract MoOrB1055, XV Int AIDS Conf 2004; Bangkok.
19. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naive HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. J Inf Dis 2004, 189:265-72. http://amedeo.com/lit.php?id=14722892
20. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. AIDS 2002, 16:569-77. http://amedeo.com/lit.php?id=11873000
21. Fischl MA, Ribaudo HJ, Collier AC, et al. A randomized trial of 2 different 4-drug antiretroviral regimens versus a 3-drug regimen, in advanced human immunodeficiency virus disease. J Infect Dis 2003; 188:625-34. http://amedeo.com/lit.php?id=12934177
22. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med 2006, 354:251-60. http://amedeo.com/lit.php?id=16421366
23. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. J Infect Dis 2005, 192:1921-30. http://amedeo.com/lit.php?id=16267763
24. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. JAMA. 2004, 292: 191-201. http://amedeo.com/lit.php?id=15249568
25. Gartland M. AVANTI 3: a randomized, double-blind trial to compare the efficacy and safety of lamivudine plus zidovudine versus lamivudine plus zidovudine plus nelfinavir in HIV-1-infected antiretroviral-naive patients. Antivir Ther 2001, 6:127-34. http://amedeo.com/lit.php?id=11491417
26. Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. AIDS 2004, 18:1529-37. http://amedeo.com/lit.php?id=15238771
27. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. AIDS 2003, 17:2045-2052. http://amedeo.com/lit.php?id=14502007
28. Gisolf EH, Jurriaans S, Pelgrom J, et al. The effect of treatment intensification in HIV-infection: a study comparing treatment with ritonavir/saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudine. Prometheus Study Group. AIDS 2000, 14:405-13. http://amedeo.com/lit.php?id=10770543
29. Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, et al. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS 2003; 17:2345-2349. http://amedeo.com/lit.php?id=14571186
30. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection: 100-week follow-up. JAMA 1998, 280:35-41. http://amedeo.com/lit.php?id=9660361
31. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med 1997, 337: 734-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9287228
32. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med. 2004, 350:1850-1861. http://amedeo.com/lit.php?id=15115831
33. Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. Antivir Ther 2000, 5:19.
34. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. N Engl J Med 1997, 337: 725-33. http://amedeo.com/lit.php?id=9287227
35. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. Clin Infect Dis 2002; 35: e111-2. http://amedeo.com/lit.php?id=12410494
36. Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. Arch Intern Med 1999, 159:2221-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10527300
37. Harris M, Ochoa C, Allavena C, et al. NRTI sparing trial (CTN 177): antiviral and metabolic effects of nevirapine (NVP) + lopinavir/ritonavir (LPV/r) vs. zidovudine/lamivudine (AZT/3TC) + NVP vs. AZT/3TC + LPV/r. Abstract WePe6.3C14, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.

38. Harris M. Evaluation of the pharmacokinetics of the concurrent administration of two NNRTIs, nevirapine/delavirdine and nevirapine/efavirenz, in patients receiving multi-drug rescue therapy. Abstract 14, 3rd Int Workshop Salvage Ther HIV Inf 2000, Chicago, USA.

39. Haubrich R, Riddler S, DiRienzo G, et al. Metabolic outcomes of ACTG 5142. Abstract 38, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29065.htm

40. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. J Infect Dis 2000, 182:321-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10882616

41. Hellinger J, Cohen C, Morris A, et al. Pilot study of saquinavir and lopinavir/ritonavir twice daily in protease inhibitor-naive HIV-positive patients. HIV Clin Trials 2005, 6:107-17. http://amedeo.com/lit.php?id=15983895

42. Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. Lancet 1998, 352:1751-2.

43. Hicks C, Da Silva B, King KR, et al. 5-Year results of lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based therapy in antiretroviral-naïve HIV-Infected Patients. Abstract 7.3/16, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.

44. Hoogewerf M, Regez RM, Schouten WE, Weigel HM, Frissen PH, Brinkman K. Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 who had complete virological suppression. Lancet 2003; 362:1979-80. http://amedeo.com/lit.php?id=14683659

45. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naive, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. Abstract 51, 11th CROI 2004, San Francisco.

46. Johnson MA, Gathe JC Jr, Podzamczer D, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. J AIDS 2006, 43:153-60. http://amedeo.com/lit.php?id=16951643

47. Kakuda TN, Anderson PL, Becker SL. CD4 cell decline with didanosine and tenofovir and failure of triple nucleoside/nucleotide regimens may be related. AIDS 2004;18:2442-4. http://amedeo.com/lit.php?id=15622326

48. Katzenstein TL, Kirk O, Pedersen C, et al. The danish protease inhibitor study: a randomized study comparing the virological efficacy of 3 protease inhibitor-containing regimens for the treatment of HIV type 1 infection. JID 2000, 182:744-50. http://amedeo.com/lit.php?id=10950767

49. Khanlou H, Yeh V, Guyer B, Farthing C. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of once-daily abacavir, lamivudine, and tenofovir in treatment-naive HIV-infected patients. AIDS Pat Care STD 2005, 19:135-40. http://amedeo.com/lit.php?id=15798380

50. Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. AIDS 2002, 16:543-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11872997

51. Kumar PN, Rodriguez-French A, Thompson MA, et al. A prospective, 96-week study of the impact of Trizivir, Combivir/nelfinavir, and lamivudine/stavudine/nelfinavir on lipids, metabolic parameters and efficacy in antiretroviral-naive patients: effect of sex and ethnicity. HIV Med 2006, 7:85-98. http://amedeo.com/lit.php?id=16420253

52. Kumar PN, Patel P, Salvato P, et al. ACTION Study: Efficacy and safety of abacavir/lamivudine/zidovudine [ABC/3TC/ZDV] BID versus lamivudine/zidovudine [3TC/ZDV] BID + atazanavir [ATV] QD in ART-naive HIV-1 infected subjects. Abstract H-1058, 46th ICAAC 2006, San Francisco.

53. la Porte CJ, Schippers EF, van der Ende ME, et al. Pharmacokinetics of once-daily lopinavir/ritonavir and the influence of dose modifications. AIDS 2005, 19:1105-7.

54. Landman R, Descamps D, Peytavin G, et al. early virologic failure and rescue therapy of tenofovir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 Infection: TONUS Study. HIV Clin Trials 2005, 6:291-301. http://amedeo.com/lit.php?id=16452063

55. Langford D, Adame A, Grigorian A, et al. Patterns of selective neuronal damage in methamphetamine-user AIDS patients. J AIDS 2003, 34:467-74. http://amedeo.com/lit.php?id=14657756

56. Launay O, Gerard L, Morand-Joubert L, et al. Nevirapine or lamivudine plus stavudine and indinavir: examples of 2-class versus 3-class regimens for the treatment of HIV type 1. Clin Infect Dis 2002; 35: 1096-105. http://amedeo.com/lit.php?id=12384844

57. Leon A, Martinez E, Mallolas J, et al. Early virological failure in treatment-naive HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. AIDS 2005, 19:213-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15668550

58. Llibre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. Ann Pharmacother 2002, 36:621-3. http://amedeo.com/lit.php?id=11918509

59. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciana P, et al. Once-daily saquinavir-sgc plus low-dose ritonavir (1200/100 mg) in combination with efavirenz: pharmacokinetics and efficacy in HIV-infected patients with prior antiretroviral therapy. J AIDS 2003, 32:240-2.

60. MacArthur RD, Novak RM, Peng G, et al. A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. Lancet 2006, 368:2125-35. http://amedeo.com/lit.php?id=17174704

61. Maitland D, Moyle G, Hand J, et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz: 12-week results from a randomized trial. AIDS 2005, 19:1183-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15990571

62. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. Lancet 2004, 364:65-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15234858

63. Martinez-Picado J, Negredo E, Ruiz L, et al. Alternation of antiretroviral drug regimens for HIV infection. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2003; 139: 81-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12859157

64. Masia M, Gutierrez F, Padilla S, et al. Severe toxicity associated with the combination of tenofovir and didanosine: case report and review. Int J STD AIDS 2005, 16:646-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16176639

65. Matheron S, Descamps D, Boue F, et al. Triple nucleoside combination zidovudine/lamivudine/abacavir versus zidovudine/lamivudine/nelfinavir as first-line therapy in HIV-1-infected adults: a randomized trial. Antivir Ther 2003, 8:163-71. http://amedeo.com/lit.php?id=12741629

66. Mauss S, Milinkovic A, Hoffmann C, et al. Low rate of treatment failure on antiretroviral therapy with tenofovir, lamivudine and zidovudine. AIDS 2005 , 19:101-2.

67. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Jatlow P. The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. Clin Infect Dis 2003; 37: 476-82. http://amedeo.com/lit.php?id=12905130

68. Mildvan D, Tierney C, Gross R, et al. Randomized comparison in treatment-naïve patients of once-daily vs twice-daily lopinavir/ritonavir-based ART and comparison of once-daily self-administered vs directly observed therapy. Abstract 138, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28619.htm

69. Mitty JA, Mwamburi DM, Macalino GE, et al. Improved virologic outcomes and less HIV resistance for HAART-experienced substance users receiving modified directly observed therapy: results from a randomized controlled trial. Abstract 622a, 12th CROI 2006, Denver.

70. Mitty JA, Macalino GE, Bazerman LB, et al. The use of community-based modified directly observed therapy for the treatment of HIV-infected persons. J AIDS 2005; 39: 545-50. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16044005

71. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. JAMA 1998, 279: 930-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9544767

72. Moyle G, Higgs C, Teague A, et al. An open-label, randomized comparative pilot study of a single-class quadruple therapy regimen versus a 2-class triple therapy regimen for individuals initiating antiretroviral therapy. Antivir Ther 2006, 11:73-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16518962

73. Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 23: 128-37. http://amedeo.com/lit.php?id=10737427

74. Moyle G. The Assessing Patients' Preferred Treatments (APPT-1) study. Int J STD AIDS. 2003, 1:34-6. http://amedeo.com/lit.php?id=14617402

75. Moyle GJ, Dejesus E, Cahn P, et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults: results of the ziagen once daily in antiretroviral combination study. J AIDS 2005, 38:417-425. http://amedeo.com/lit.php?id=15764958

76. Negredo E, Moltó J, Burger D, et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. AIDS 2004, 18:459-463. http://amedeo.com/lit.php?id=15090798

77. Olsen CH, Gatell J, Ledergerber B, et al. Risk of AIDS and death at given HIV-RNA and CD4 cell count, in relation to specific antiretroviral drugs in the regimen. AIDS 2005, 19:319-330. http://amedeo.com/lit.php?id=15718843

78. Orkin C, Stebbing J, Nelson M, et al. A randomized study comparing a three- and four-drug HAART regimen in first-line therapy (QUAD study). J Antimicrob Chemother 2005, 55:246-51 http://amedeo.com/lit.php?id=15608053

79. Pardo REY C, Yebra M, Borrallo M, et al. Irreversible coma, ergotamine, and ritonavir. Clin Infect Dis 2003; 37: e72-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12942422

80. Perez-Elias MJ, Moreno S, Gutierrez C, et al. High virological failure rate in HIV patients after switching to a regimen with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors plus tenofovir. AIDS 2005, 19:695-8. http://amedeo.com/lit.php?id= 15821395

81. Phillips AN, Staszewski S, Lampe F, et al. HIV rebound after suppression to <400 copies/mL during initial HAART regimens, according to prior nucleoside experience and duration of suppression. J Infect Dis 2002; 186:1086-91. http://amedeo.com/lit.php?id=12355358

82. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. Clin Infect Dis 2002; 34:234-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11740713

83. Podzamczer D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). Antivir Ther 2002, 7:81-90. http://amedeo.com/lit.php?id=12212928

84. Podzamczer D, Ferrer E, Gatell JM, et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. Antivir Ther 2005, 10:171-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15751775

85. Podzamczer D, Ferrer E, Sanchez P, et al. Less lipoatrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. J AIDS 2006 Nov 9; http://amedeo.com/lit.php?id=17106274

86. Pollard RB, Tierney C, Havlir D, et al. A phase II randomized study of the virologic and immunologic effect of zidovudine + stavudine versus stavudine alone and zidovudine + lamivudine in patients with >300 CD4 cells who were antiretroviral naive (ACTG 298). AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18:699-704. http://amedeo.com/lit.php?id=12167276

87. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. J AIDS 2006; 43: 535-40. http://amedeo.com/lit.php?id=17057609

88. Ramratnam B, Ribeiro R, He T, et al. Intensification of antiretroviral therapy accelerates the decay of the HIV-1 latent reservoir and decreases, but does not eliminate, ongoing virus replication. J AIDS 2004, 35:33-7. http://amedeo.com/lit.php?id=14707789

89. Rey D, Krebs M, Partisani M, et al. Virologic response of zidovudine, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate combination in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. JAIDS 2006; 43: 530-4. http://amedeo.com/lit.php?id=17057610

90. Rey D, Schmitt MP, Hoizey G, et al. Early virologic non-response to once-daily combination of lamivudine, tenofovir, and nevirapine in ART-naïve HIV-infected patients: preliminary results of the DAUFIN study. Abstract 503, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29768.htm

91. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, et al. A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: ACTG 5142. Abstract THLB0204, XVI IAC 2006, Toronto.

92. Rivas P, Polo J, de Gorgolas M, Fernandez-Guerrero ML. Drug points: Fatal lactic acidosis associated with tenofovir. BMJ 2003; 327: 711.

93. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003; 349: 2293-303. http://amedeo.com/lit.php?id=14668455

94. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients. J AIDS 2004, 35:22-32. http://amedeo.com/lit.php?id=14707788

95. Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. JAMA 2004, 292:180-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15249567

96. Saag MS, Tebas P, Sension M, et al. Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). AIDS 2001,15:1971

97. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003; 349: 2304-15. http://amedeo.com/lit.php?id=14668456

98. Slain D, Amsden JR, Khakoo RA, Effect of high-dose vitamin C on the steady-state pharmacokinetics of the protease inhibitor indinavir in healthy volunteers. Pharmacotherapy 2005, 25:165-70. http://amedeo.com/lit.php?id=15767232

99. Slim J, Avihingsanon A, Ruxrungtham K, Schutz M, Walmsley S. Saquinavir/r bid vs lopinavir/r bid plus emtricitabine/tenofovir qd in ARV-naive HIV-infected patients: the GEMINI study. Abstract PL2.5. 8th ICDTHI 2006, Glasgow.

100. Smith K, Weinberg W, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of once-daily boosted fosamprenavir or atazanavir with tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive HIV-1 infected patients: 24-week results from COL103952 (ALERT). Abstract H-1670, 46th ICAAC 2006, San Francisco.

101. Smith PF, Kearney BP, Liaw S, et al. Effect of tenofovir disoproxil fumarate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of total, R-, and S-methadone. Pharmacotherapy 2004, 24:970-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15338845

102. Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. JAMA 2001, 285: 1155-63. http://amedeo.com/lit.php?id=11231744

103. Staszewski S, Haberl A, Carlebach A, et al. A simple, once-daily dosing regimen for treating HIV-1 infection in intravenous drug users. HIV Med 2000, 1:162-3.

104. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. JAMA 2001, 285: 1155-1163. http://amedeo.com/lit.php?id=11231744

105. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. NEJM 1999, 341:1865-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10601505

106. Staszewski S, Stark T, Knecht G, et al. The Quad study: A pilot-study to assess the efficacy and safety of trizivir + RTV-boosted saquinavir compared to combivir + RTV-boosted saquinavir in ART-naive patients with high viral load and low CD4 count. Abstract 1/1, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.

107. Stek M Jr, Hirschel B, Benetucci J, et al. Comparison of PI-boosted indinavir with efavirenz plus stavudine regimens in easier (European and South American study of indinavir, efavirenz, and ritonavir). Abstract 39, 2nd IAS 2003, Paris.

108. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.

109. Stevens RC, Rapaport S, Maroldo-Connelly L, Patterson JB, Bertz R. Lack of methadone dose alterations or withdrawal symptoms during therapy with lopinavir/ritonavir. J AIDS 2003; 33: 650-1.

110. Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of HAART regimens in predicting adherence. J AIDS 2004, 36:808-816. http://amedeo.com/lit.php?id=15213564

111. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. AIDS 2004, 18:2277-84. http://amedeo.com/lit.php?id=15577540

112. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 2000, 283: 74-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10632283

113. Torti C, Quiros-Roldon E, Regazzi M, et al. Early virological failure after tenofovir + didanosine + efavirenz combination in HIV-positive patients upon starting antiretroviral therapy. Antivir Ther 2005, 10:505-13. http://amedeo.com/lit.php?id=16038476

114. van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. AIDS 2003, 17:987-99. http://amedeo.com/lit.php?id=12700448

115. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. Lancet 2004, 363:1253-63. http://amedeo.com/lit.php?id=15094269

116. van Lunzen J, Schewe K, Kuhlmann B, et al. High rate of virological failure during once daily therapy with tenofovir + didanosine 250 mg + efavirenz in antiretroviral-naive patients--results of the 12-week interim analysis of the TEDDI trial. Abstract TuPp0306, 3rd IAS 2005, Rio.

117. Veldkamp AI, Harris M, Montaner JS, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz and nevirapine when used in combination in HIV type 1-infected persons. J Infect Dis 2001, 184: 37-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11398107

118. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/COM in antiretroviral therapy-naive adults: results of a 48-week open-label, equivalence trial (CNA3014). Curr Med Res Opin 2004, 20:1103-14. http://amedeo.com/lit.php?id=15265255

119. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346:2039-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12087139

120. Ward D, Bush L, Thiry A, et al. Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) and Efavirenz (EFV) NRTI-Sparing Regimens in Treatment-Naive Adults: BMS - 121 Study. Abstract H-1057, 46th ICAAC 2006, San Francisco.

121. Yeni P, Cooper DA, Aboulker JP, et al. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomised trial. Lancet 2006; 368: 287-98. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16860698

7. Wann eine HAART umstellen?

Christian Hoffmann

Antiretrovirale Therapien müssen häufig modifiziert werden. Innerhalb des ersten Jahres ist das bei ca. jedem zweiten Patienten der Fall (Mocroft 2001, Fätkenheuer 2001). Die Gründe, die im Folgenden besprochen werden sollen, sind vor allem

- akute Nebenwirkungen
- Langzeittoxizitäten bzw. die Sorge davor
- virologisches Versagen

7.1. Umstellung bei akuten Nebenwirkungen

Nicht bei jeder akuten Nebenwirkung muss die Therapie sofort umgestellt oder gar beendet werden. Ein bisschen Übelkeit oder Diarrhoen am Anfang können und sollten toleriert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen, die in den ersten Wochen auftreten, sind nicht gefährlich, können gut behandelt werden (siehe *Nebenwirkungen*, Seite 265) und bessern sich oft. Das gilt auch für milde ZNS-Störungen unter Efavirenz oder milde Allergien. Bei bestimmten Problemen (siehe Kasten) muss eine HAART jedoch zügig umgestellt werden. Sie können den Patienten zum Teil erheblich gefährden.

Nebenwirkungen, die fast immer ein Umstellen notwendig machen

- Schwere Diarrhoen, die trotz Loperamid auch nach mehreren Wochen noch persistieren (am ehesten Nelfinavir, Lopinavir, Fosamprenavir)
- Schwere Übelkeit, die trotz Metoclopramid persistiert, eine Dauermedikation erfordert oder zu Gewichtsverlust führt (am ehesten AZT, DDI)
- Polyneuropathien (D4T, DDI, evtl. auch 3TC – Rückbildung oft sehr langsam, deswegen schnell umstellen!)
- Eine schwere Anämie (AZT)
- Eine schwere, progrediente Muskelschwäche (D4T! DDI!)
- Pankreatitis (DDI, DDI+TDF!, D4T+DDI+HU!!, selten auch Lopinavir/r)
- Laktatazidose (am ehesten D4T+DDI, aber auch alle anderen NRTIs)
- Schwere Allergien mit Schleimhautbeteiligung und/oder Fieber (am ehesten ABC, NNRTIs, seltener auch Amprenavir, Fosamprenavir)
- Niereninsuffizienz (Tenofovir, Indinavir), Nephrolithiasis (Indinavir)
- Hepatotoxizität mit Transaminasen > 100 U/l (Nevirapin, Tipranavir)
- Ikterus (Nevirapin, Atazanavir, Indinavir, Tipranavir)
- Schwere, rezidivierende Nagelbettentzündungen (Indinavir, evtl. auch 3TC)
- Psychosen (Efavirenz, evtl. auch AZT)

7.2. Umstellungen bei/aus Sorge vor Langzeittoxizitäten

Viele Behandler haben in den letzten Jahren virologisch erfolgreiche Kombinationen aus Sorge vor Langzeittoxizitäten (vor allem Lipodystrophie und Dyslipidämien) umgestellt. Vor allem PIs und D4T wurden durch NNRTIs bzw. andere NRTIs ersetzt. Die wichtigsten Switch-Studien werden im Folgenden besprochen.

Ersatz des PIs

Zum Ersatz des PIs durch NNRTIs oder NRTIs ergibt sich folgendes Bild: Er ist virologisch sicher, wenn die Viruslast gut supprimiert ist (Tabelle 7.1). Bei den Lipiden scheint er einiges zu bewirken, bei der Lipodystrophie sind die Effekte aber schwächer. Die Lipide verbessern sich am ehesten nach Wechsel auf Abacavir, am wenigsten unter Efavirenz. Die Lebensqualität besserte sich in den meisten Studien in den Switch-Armen deutlich, wahrscheinlich schon aufgrund der Reduktion der Pillenzahl.

Tabelle 7.1: Randomisierte Studien zum Switch von PIs auf andere Substanzen

Quelle	N	Wo	Viruslast Effekt	Effekt des Switchs auf Lipide (L) oder Lipodystrophie (LD)
PI → NVP				
Barreiro 2000	138	24	Vorteil	L idem, LD besser
Ruiz 2001	106	48	n.s.	L besser, LD idem
Arranz-Caso 2005	160	48	n.s.	L besser, LD besser
PI → EFV				
Becker 2001	346	48	Vorteil	L idem
Molina 2005	355	48	Vorteil	L/LD k.a., Nebenwirkungen ähnlich
PI → ABC				
Clumeck 2001	211	24	Vorteil	L besser, LD subjektiv besser
Opravil 2002	163	84	Nachteil (Trend)	L besser, LD idem
Katlama 2003	209*	48	n.s.	L besser, LD besser
Keiser 2005	104	28	n.s.	L besser
PI → EFV v NVP				
Negredo 2002	77	48	n.s.	L nur unter NVP besser, LD idem
Calza 2005	130	48	n.s.	L sogar schlechter, wenn der PI-Arm Lipidsenker erhielt
PI → EFV v NVP v ABC				
Martinez 2003	460	48	Trend gegen ABC	L nur unter ABC besser. LD wohl idem

In allen Studien (bis auf: Martinez 2003) wurde offen gegen die Fortführung des PIs randomisiert. Alle Patienten waren zum Switch-Zeitpunkt mehrere Monate unter PIs und hatten eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze. Viruslast im Switch-Arm versus fortführender Arm. Wo = Wochen, LD = Lipodystrophie, L = Lipide, n.s. = nicht signifikant.

*nur 62 % waren auf einem PI, der Rest war auf NNRTI oder Triple-Nuke.

Die Umstellung hat auch Risiken. Der Wechsel auf Abacavir birgt vor allem bei NRTI-Vortherapie ein erhöhtes Risiko für ein virologisches Versagen. Zu beachten

sind schließlich die potentiellen Nebenwirkungen der neuen Medikamente, auf die umgestellt wird: Bei Nevirapin ist mit Rash bzw. Hepatotoxizität zu rechnen, bei Efavirenz mit ZNS-Störungen. Bei Abacavir droht die Hypersensitivitätsreaktion, deren Häufigkeit in der TRIZAL-Studie immerhin bei 10 % lag (Katlama 2003). Einer Metaanalyse zufolge könnte der Wechsel zudem immunologische Nachteile haben, weil die CD4-Zellen unter PI-freien Regimen möglicherweise etwas weniger ansteigen (Owen 2004). Möglicherweise muss der PI nicht immer durch eine andere Klasse ersetzt werden. Bei Dyslipidämie kommt auch ein Wechsel auf Atazanavir in Frage (Wood 2004, Gatell 2006), der nach unserer Erfahrung jedoch keine Effekte auf eine Lipodystrophie hat.

Ersatz von D4T

Neben den PIs wird häufig auch das Thymidin-Analogon D4T, dem eine führende Rolle bei der mitochondrialen Toxizität zugeschrieben wird (siehe entsprechendes Kapitel), durch andere NRTIs ersetzt. Die Studien waren allerdings meist kleiner, und teilweise wurden gleichzeitig auch die PIs ersetzt (siehe Tabelle 7.2).

Tabelle 7.2: Randomisierte Studien zum Switch von D4T auf andere Substanzen

Quelle	N	Switch	Wo	Effekt des Switches
Carr 2002 Martin 2004	106	ABC statt D4T oder AZT	104	LA besser, Lipide idem
John 2003	37	AZT statt D4T und ABC statt PI	48	LA an Armen und Beinen etwas besser, Lipide und abdominales Fett idem
Moyle 2003	30	ABC statt D4T oder PI/NNRTI, oder AZT+ABC statt D4T+PI	48	LA besser (bei D4T-Ersatz) Lipide besser (bei PI-Ersatz)
McComsey 2004*	118	AZT oder ABC statt D4T	48	LA besser, Laktat besser
Milinkovic 2005	56	TDF oder D4T-Reduktion auf 30 mg statt D4T	24	LA , Lipide besser (TDF-Effekte stärker als D4T-Reduktion)
Moyle 2006	105	TDF oder ABC statt D4T oder AZT	48	LA besser, Lipide unter TDF besser
Murphy 2006	101	ABC oder Nuke Sparing statt D4T oder AZT	48	LA besser

Bei keiner Studie zeigte sich ein Unterschied hinsichtlich des virologischen Versagens. Wo = Wochen, LA = Lipoatrophie. Bei McComsey 2004 und Moyle 2005 wurden nur Patienten mit LA untersucht. *die Studie war nicht randomisiert.

Trotz der Heterogenität der Patienten und Strategien in diesen Studien sind die Daten eindeutig: nach Ersatz von D4T bessert sich die Lipoatrophie. Vor allem das subkutane Fettgewebe an Armen und Beinen nimmt zu, wenngleich die Verbesserungen oft klinisch zunächst gar nicht erkennbar und nur in DEXA-Scans detektierbar sind (Martin 2004). Histologische Untersuchungen ergaben, dass sich die erhöhte Apoptoserate bei Adipozyten nach Absetzen von D4T normalisiert (Cherry 2005, McComsey 2005).

Es scheint somit ratsam, D4T durch ein anderes NRTI zu ersetzen. Bei Abacavir ist allerdings die HSR ein Problem, die in der Mitox-Studie immerhin bei 10 % der

Patienten auftrat (Carr 2002). Zu beachten ist auch, dass nie sicher ist, ob unter einem neuen Regime die Virussuppression bestehen bleibt. Vor allem bei langjähriger Vorbehandlung ist Vorsicht geboten. Ein Beispiel dafür, was bei einer „strategischen" Umstellung alles passieren kann, zeigt Tabelle 7.3. Dieser Fall zeigt auch, wie vorsichtig man mit Umstellungen sein muss, wenn in der Vorgeschichte insuffizient (Duotherapie!) therapiert wurde. Das Eis ist dünn!

Umstellung auf Tenofovir

In Studien an therapienaiven Patienten war Tenofovir weniger mitochondrial toxisch als D4T oder AZT (Gallant 2004+2006). Auch ein Switch auf Tenofovir kann helfen, Nebenwirkungen zu reduzieren (Domingo 2004). In der 903-Studie besserten sich die Lipide, wenn von D4T auf Tenofovir gewechselt wurde (Suleiman 2004). In einer retrospektiven Studie besserten sich neben den Lipiden auch die Leberwerte (Schewe 2006). Die durch D4T depletierte mitochondriale DNA scheint sich zu erholen (Ribera 2003). Zur Umstellung von Thymidinanaloga auf Tenofovir gibt es allerdings nur wenige randomisierte Studien. Bei 105 Patienten mit Lipoatrophie, die ihr Thymidinanalogon entweder durch Tenofovir oder Abacavir ersetzt hatten, waren die klinischen Veränderungen nach 48 Wochen in beiden Armen gleich ausgeprägt, allerdings besserten sich die Lipide deutlicher unter Tenofovir (Moyle 2006).

Angesichts der schlechten Wirksamkeit TDF-haltiger Triple-Nuke-Kombinationen (siehe dort) sollte man diese tunlichst vermeiden. Sie macht sich auch bei Patienten bemerkbar, die eine Therapie nur vereinfachen (Hoogewerf 2003, Perez-Elias 2005). Anstiege der Viruslast drohen nach Umstellung, siehe das folgende Beispiel.

Tabelle 7.3: Beispiel dafür, was bei einer Umstellung alles passieren kann.

Datum	(HA)ART	CD4-Zellen	Viruslast
1996-98	AZT+DDC	k.A.	k.A.
seit 1998	AZT+3TC+NFV (wohl stets unter Nachweisgrenze)	k.A.	k.A.
Nov 2002	Erstvorstellung nach Umzug, Befund: Deutliche Lipodystrophie/Lipoatrophie, sonst Wohlbefinden	688	< 50
Feb 2003	**ABC**+3TC+NFV *	788	< 50
Apr 2003	ABC+**TDF+NVP** (= geplante ART, siehe Kommentar)	871	< 50
Mai 2003	Schweres Exanthem, Transaminasen > 500 U/l	k.A.	< 50
Jun 2003	ABC+TDF+**3TC**		
Aug 2003	Resistenztest: M41L, D67N, M184V, L210W,T215Y	679	37.400
Sep 2003	**AZT**+3TC+**NFV**	k.A.	59.100
Okt 2004		743	< 50

* Wegen der Lipodystrophie wurde im Februar 2003 die Kombination ABC+TDF+NVP anvisiert, aber wegen möglicher Allergien gegen ABC und NVP in zwei Schritten umgestellt. Tatsächlich trat im April 2003 unter NVP ein Exanthem mit Leberbeteiligung auf, sodass es durch 3TC ersetzt wurde – Triple Nuke! Die nun detektierten Resistenzen waren sicher zum Teil schon unter AZT+DDC entstanden, aber unter PI-Therapie noch ausreichend unterdrückt. Erstaunlich das gute Ansprechen nach Wiederaufnahme der ursprünglichen Therapie.

In der Praxis werden aus Sorge vor Langzeittoxizitäten häufig noch weitere, über den PI und/oder D4T/AZT hinausgehende Umstellungen vorgenommen. Diese

(zum Beispiel Abacavir oder Tenofovir statt DDI) werden begründet durch Laborstudien, die an Zellkulturen eine Hierarchie hinsichtlich der mitochondrialen Toxizität gezeigt haben (siehe *Mitochondriale Toxizität*, Seite 299). Auch gibt es Berichte zu Therapievereinfachungen, in denen mit Mono- oder Nuke-Sparing-Strategien gearbeitet wird (siehe unten). Beweise für einen klinischen Benefit gibt es bislang nicht. Bei fehlenden Beschwerden ist eine solche Umstellung aus theoretischen Überlegungen heraus kaum gerechtfertigt. Man ist gegenwärtig gut beraten, erst einmal entsprechende Studien abzuwarten.

Umstellung auf Nuke-Sparing

Einige Studien haben auch versucht, ganz auf NRTIs zu verzichten (siehe Tabelle 7.4.). Diese „Nuke-Sparing"-Strategien wurden inzwischen auch bei therapienaiven Patienten getestet (siehe vorheriges Kapitel) und dürften nach den Ergebnissen der ACTG 5142-Studie auch in Zukunft eine Rolle spielen (Riddler 2006).

Tabelle 7.4: Studien zum Switch auf Nuke Sparing mit PI plus NNRTI

Quelle	n	Switch	Wo	Effekt des Switches
Lopez-Corles 2003	42*	SQV/r + EFV	48	Virologisch gut
Tebas 2005 (ACTG 5125)	62	LPV/r + EFV	48	Diverse metabolische Störungen, Lipoatrophie besser
Negredo 2005 (NEKA)	16*	LPV/r + NVP	48	Virologisch gut, Lipide und mitochondriale DNA besser
Boyd 2005 (HIVNAT 009)	26*	IDV/r + EFV	48	Virologisch gut, aber viele NW durch IDV, LA evtl. etwas besser
Fischl 2007 (ACTG 5116)	118*	LPV/r + EFV	110	Trend zu mehr virologischem Versagen, mehr NW
Murphy 2006 (ACTG 5110)	101	LPV/r + NVP	48	Virologisch sicher, Lipodystrophie besser

LA = Lipoatrophie, NW = Nebenwirkungen * im Switch-Arm

In ACTG 5142 war Nuke Sparing zwar virologisch effektiv und günstig hinsichtlich der Lipoatrophie (Haubrich 2007), die Verträglichkeit allerdings nicht besser als unter konventionellen Regimen, Dyslipidämien wurden sogar häufiger beobachtet (Riddler 2006). Die bisherigen Daten zum Switch auf Nuke-Sparing sind noch uneinheitlich. In der bisher größten Studie, ACTG 5116 (Fischl 2007), zeigte sich bei 236 Patienten unter einer gut funktionierenden HAART, dass der Wechsel auf Lopinavir/r plus Efavirenz im Vergleich zu Efavirenz plus 2 NRTIs zu einer erhöhten Abbruchrate führte, und zwar sowohl aufgrund vermehrtem virologischen Versagen als auch aufgrund von Nebenwirkungen. Die Resultate dieser Studie stehen im Widerspruch zu einigen anderen Studien und zu den Ergebnissen zu Lopinavir/r plus Efavirenz bei therapienaiven Patienten (Riddler 2006). Zum jetzigen Zeitpunkt scheint es zu früh, um Nuke-Sparing als Switch-Strategie empfehlen zu können. Dies gilt natürlich auch für die Monotherapien mit geboosterten PIs (siehe folgendes Kapitel).

7.3. Umstellung bei virologischem Therapieversagen

Die Umstellung bei virologischem Therapieversagen erfordert Fingerspitzengefühl, aber auch Entschlossenheit. Es kann viel falsch gemacht werden. Wichtig ist, dass den oft skeptischen Patienten („Soll ich mir die anderen Medikamente nicht für später aufsparen?“) erklärt wird, wann und warum gehandelt werden muss.

Die HAART sollte bei nicht ausreichender Virussuppression und/oder einem Wiederanstieg der Plasmavirämie zügig umgestellt werden, da sonst neue Resistenzen drohen – und zukünftige Optionen verloren gehen können. Als Beispiel sei eine Primärtherapie mit AZT+3TC+Indinavir genannt. Wenn diese versagt und weiter eingenommen wird, generiert das Virus typische Mutationen wie 41L, 67N, 210W, 215F, 184V, 82T, 84V, 46L, 90M – damit sind bis auf die NNRTIs, DDI (und T-20) alle derzeit zugelassenen Substanzen verbrannt. Wenn dann noch ein NNRTI dazu gegeben wird, sind die meisten Optionen weg. Aber schon einzelne Mutationen können ein Problem werden: Mit K65R, die sehr häufig unter den versagenden, Tenofovir-haltigen Triple-Nuke-Therapien aufgetreten sind, verlieren Abacavir, 3TC, FTC und wohl auch DDI deutlich an Wirkung.

Virale Replikation bei insuffizienten Plasmaspiegeln ist ein idealer Nährboden für Resistenzen. Bei eindeutigem virologischen Versagen darf deshalb nicht lange gefackelt werden: Je länger gewartet wird, desto schwieriger wird es. Eine nicht ausreichende Virussuppression bedeutet eine Viruslast über der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Manche Behandler tolerieren allerdings auch Werte bis 500 oder sogar 1.000 Kopien/ml. Bei Patienten mit guten Optionen für Folgeregime und guter Compliance halten wir, von Ausnahmen abgesehen, ein solches Abwarten nicht für gerechtfertigt. Auch der vom Patienten oft vorgetragene Verweis auf die aktuelle Beschwerdefreiheit zieht nicht!

Wenn allerdings erst einmal die wichtigsten Resistenzen da sind und das Kind in den Brunnen gefallen ist, sieht die Situation anders aus. Derzeit laufen mehrere Studien, die randomisiert zwei Strategien bei Patienten untersuchen, bei denen mehrere HAART-Kombination fehlgeschlagen sind: entweder gleich umzustellen oder erst, wenn die Viruslast auf bestimmte Werte angestiegen ist („early versus defered switch“). Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass man in solchen Fällen auch ein wenig warten kann (Nasta 2006, Riddler 2006).

Argumente für schnelles Handeln bei virologischem Therapieversagen	Argumente für Abwarten bei virologischem Therapieversagen
Dem Virus wird die Möglichkeiten genommen, weitere Resistenzen zu generieren	Neue Therapien bergen immer das Risiko neuer Toxizitäten/Unverträglichkeiten, die mitunter ein sogar Abbrechen der Therapie erfordern
Optionen werden so bewahrt	Bei niedriger Virämie sind die meisten Patienten immunologisch lange stabil (klinisch sowieso)
Die Umstellung ist umso erfolgreicher, je weniger Resistenzen da sind	Die Replikationsfitness ist oft reduziert, oft bleibt sie das auch unter Therapie
Je niedriger die Viruslast bei Umstellung, umso besser ist das Ansprechen auf eine neue Therapie	Bei niedriger Viruslast ist oft noch keine Resistenztestung möglich, obwohl schon welche da sind, man stellt also „blind" um
Oft muss das Folgeregime nicht komplexer sein als das aktuelle – manches kann bei der Gelegenheit gleich vereinfacht werden (Once Daily, D4T/DDI raus etc.)	Ein gut verträgliches, einfaches Regime umzustellen, ist Patienten oft schwer vermittelbar

Bei klinischem Therapieversagen (AIDS) oder immunologischem Versagen (CD4-Abfall oder mangelnder Anstieg) ist, sofern die Viruslast unter 50 Kopien/ml liegt, der Erfolg einer Umstellung fraglich. Einige Kombinationen wie Tenofovir plus DDI sind für die immunologische Rekonstitution eher ungünstig; bei einer solchen Kombination sollte gewechselt werden. Mit HAART-Umstellungen allein kann man ansonsten kaum etwas verbessern.

Wichtig ist, dass bei einem virologischen Versagen die individuelle Situation des Patienten genau analysiert wird. Im Speziellen sollte man sich einige Fragen stellen:

Was ist der Grund für die (wieder/noch immer) messbare Viruslast? Eine Viruslast von über 50 Kopien/ml bedeutet nicht unbedingt, dass es bereits zu Resistenzen gekommen ist: Die Plasmaspiegel können möglicherweise nicht ausreichen (Plasmaspiegel messen!), was wiederum unterschiedliche Ursachen haben kann: Malabsorption, Interaktionen oder auch eine zu niedrige Dosierung (zum Beispiel bei sehr großen, schweren Patienten). Auch die Compliance spielt eine entscheidende Rolle. Man sollte sie offen ansprechen und mögliche Probleme bei der Einnahme besprechen. Falls man fündig wird: Ist es die Pillenzahl, die Einschränkung bei der Nahrungsaufnahme? Wäre Once-Daily besser? Gibt es andere Ursachen (Depressionen)? Die Resistenz-Gefahr durch eine schlechte Compliance sollte wiederholt angesprochen werden. Bei ausreichenden Plasmaspiegeln und nachweisbarer Viruslast (Blips innerhalb weniger Wochen kontrollieren!), sollte zügig umgestellt werden.

Wie vulnerabel ist die jetzige Kombination? NNRTI-Therapien sind sehr empfindlich, denn es droht besonders schnell eine Kreuzresistenz innerhalb der gesamten Klasse – die schnelle Umstellung ist noch wichtiger als bei den anderen Substanzklassen. Wenige Tage und Wochen können schon zu viel sein! Auch bei 3TC (und FTC) ist schnell mit einer Resistenz zu rechnen. Bei PI-haltigen Regimen ohne NNRTIs hat man wahrscheinlich etwas mehr Zeit. Auch hier gilt jedoch: Je höher die Viruslast zum Zeitpunkt der Umstellung, umso niedriger sind die Erfolgsaussichten – zu lange sollte man nicht warten.

Welche Optionen gibt es und welche Konsequenzen hätte die Umstellung? Je mehr Optionen man noch hat und je einfacher diese umzusetzen sind, desto eher sollte man sie nutzen. Oft kann man mit relativ wenig Aufwand eine Therapie in-

tensivieren (zum Beispiel durch Hinzugabe von Abacavir plus einem NNRTI). In diesen Fällen fällt die Entscheidung zur Umstellung bzw. Intensivierung leichter.

Andererseits kann es bei einem Patienten mit drei NRTIs unter Umständen sinnvoll sein, die Therapie weiterlaufen zu lassen, auch wenn die Plasmavirämie nicht komplett supprimiert ist. Oft steigt die Viruslast nicht wieder auf die Baseline-Werte, und die CD4-Zellen bleiben stabil oder steigen sogar an. Es gibt Experten, die in einem solchen Fall ein Abwarten befürworten. Es ist dadurch zwar mit Resistenzen im Bereich der Nukleosidanaloga zu rechnen, dafür kann man sich NNRTIs und PIs vorerst aufsparen.

Auch wenn bereits multiple Resistenzen da sind, kann wahrscheinlich erst einmal gewartet werden (siehe oben).

In allen Fällen sollte man vorher klären, ob der Patient überhaupt zu einer intensiveren Therapie in der Lage ist. Ein Patient mit einer HAART aus allen drei Wirkstoffklassen und umfangreichen Vortherapien hat meist nur noch wenige Optionen. Meist werden diese zusätzlich durch Nebenwirkungen noch weiter eingeschränkt. In solchen Fällen muss man sich bisweilen vom Therapieziel einer Viruslast unter der Nachweisgrenze verabschieden (siehe *Salvage-Kapitel*, Seite 220).

8. Womit eine HAART umstellen?

Christian Hoffmann

Eine Umstellung aufgrund von Nebenwirkungen und ansonsten effizienter Therapie ist meist recht einfach. Das verdächtige Medikament wird durch ein anderes aus der gleichen Klasse ersetzt. Schwierig wird es, wenn auch die Ersatzmedikamente aufgrund potentieller Toxizitäten kontraindiziert sind oder zu vermuten ist, dass gegen einige bereits Resistenzen vorliegen. In diesen Fällen kann nur nach der individuellen Situation des Patienten gehandelt werden.

In diesem Kapitel sollen zwei andere wichtige Situationen einer Umstellung besprochen werden: die Umstellung bei virologischem Versagen und die Umstellung zur Vereinfachung der HAART. Die Umstellung aus Sorge vor Lipodystrophie ist in dem vorangegangenen Kapitel besprochen worden.

Umstellung bei virologischem Versagen

Es gelten im Prinzip die gleichen Bedingungen wie für die Primärtherapie. Beachtet werden sollten Compliance, Einnahmemodalitäten, Begleiterkrankungen und Komedikationen/Interaktionen. Zusätzlich spielen jedoch die Vortherapie und möglicherweise bestehende Resistenzen eine entscheidende Rolle. Eine Resistenztestung ist im Prinzip vor jeder Umstellung wünschenswert und glücklicherweise auch durch die Krankenkassen erstattungsfähig, aber nicht immer praktikabel. Es ist deshalb von Nutzen, die wesentlichen Resistenzmutationen zu kennen, insbesondere bei den Nukleosidanaloga (Tabelle 8.1). Grundsätzlich gilt für eine Umstellung bei virologischem Versagen: Je schneller umgestellt wird, desto besser. Dem Virus darf keine Zeit gelassen werden, weitere Resistenzmutationen zu generieren! Und: Je mehr Substanzen umgestellt werden, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die neue Therapie greift.

Tabelle 8.1: Zu erwartende Resistenzen bei verschiedenen Nuke-Backbones

Versagender Nuke-Backbone	Mutationen
AZT/D4T+3TC AZT+3TC+ABC	M184V und sequentiell TAMs, je länger gewartet wird
TDF+3TC/FTC	K65R und/oder M184V
ABC+3TC	L74V > K65R und/oder M184V
AZT/D4T+DDI	TAMs, Q151M, T69ins
TDF+ABC/DDI	K65R

Bei den NNRTIs ist die Lage einfacher: es liegt meist eine komplette Kreuzresistenz vor. Eine Fortführung bei Resistenzen nützt nichts, da sie die replikative Fitness der Viren nicht beeinträchtigt.

Bei den PIs bestehen ebenfalls relevante Kreuzresistenzen. Eine Resistenztestung ist daher grundsätzlich sinnvoll. Spätestens ab dem 2.PI beginnt der Salvage-Bereich, der im nächsten Kapitel ausführlich behandelt wird. Grobe Anhaltspunkte, wie ohne Kenntnis der Resistenzlage verfahren werden kann, liefert die Tabelle 8.2.

Tabelle 8.2: Mögliche Umstellung einer Primärtherapie ohne Kenntnis der Resistenzlage*

Versagende Primärtherapie	Erfolgversprechende Umstellung	
3 Nukes	2 neue Nukes plus NNRTI *oder* PI	evtl. auch:
	2 neue Nukes plus NNRTI *plus* PI	(bei hoher Viruslast)
2 Nukes + 1 NNRTI	2 neue Nukes plus PI	
PI + NNRTI	Triple-Nuke (ohne Tenofovir!)	
2 Nukes + 1 PI	2 neue Nukes plus NNRTI plus evtl. neuer PI oder bestehenden PI boostern, wenn dies nicht der Fall war	

*Zu beachten ist, dass es nicht für alle Umstellungsoptionen ausreichend Daten gibt. Im individuellen Fall können andere Umstellungen oder ein Abwarten sinnvoll sein. Alle PIs bis auf Nelfinavir sollten geboostert werden.

Bei nur kaum erhöhter Viruslast kann man, wenn man zügig handelt, auch mit wenig Mitteln Erfolg haben. So ist in bestimmten Fällen, zum Beispiel bei zwei NRTIs plus einem NNRTI, eine einfache Intensivierung mit Abacavir möglich (Degen 2000, Katlama 2001, Rozenbaum 2001). Immerhin 41 % Patienten mit stabiler ART und zwischen 400 und 5.000 Kopien/ml erreichten in einer plazebokontrollierten Studie allein durch die Hinzugabe von Abacavir nach 48 Wochen noch eine Viruslast unter 400 Kopien/ml (Katlama 2001) – bei „strengerer" Handhabung (Umstellung nicht erst bei 5.000, sondern zum Beispiel schon bei 500 Kopien/ml) könnte die Rate noch höher liegen.

Auch die Hinzugabe von Tenofovir scheint in bestimmten Fällen denkbar (Khanlou 2005). Tenofovir senkt die Viruslast einer stabilen HAART um 0,62 Logstufen (Schooley 2002). Wir haben mit einer solchen Intensivierung bei nur gering erhöhter Viruslast (bis 500 Kopien/ml) und fehlenden TAMs bislang gute Erfahrungen gemacht.

Bei Patienten mit ausschließlicher (und längerer) Nukes-Vortherapie ist ein solches Vorgehen nicht erfolgversprechend. Oft liegen bereits mehrere Resistenzmutationen vor, sodass eine komplette Umstellung der HAART nötig ist. Mindestens zwei randomisierte (und teilweise verblindete) Studien haben gezeigt, dass dabei die Gabe von einem NNRTI plus PI plus mindestens einem neuen NRTI am meisten bringt. Dies wurde sowohl für Nelfinavir plus Efavirenz als auch für Indinavir plus Efavirenz gezeigt (Albrecht 2001, Haas 2001). Bei Patienten mit NRTI- und NNRTI-Vortherapie muss in jedem Fall ein geboosterter PI eingesetzt werden.

Umstellen um zu vereinfachen – funktionieren „Erhaltungstherapien"?

Kann man die HIV-Infektion, analog zu einigen hämatologischen Erkrankungen oder auch der Tuberkulose, mit einer Sequenz aus intensiver Induktionstherapie behandeln, der dann eine weniger toxische (und weniger teure) Erhaltungstherapie folgt? Die Frage nach solchen Erhaltungstherapien ist verlockend und inzwischen fast so alt wie HAART selbst. Bis 2003 lautete die Antwort eindeutig: Erhaltungstherapien funktionieren nicht. Denn bereits 1998, so schien es, hatten gleich drei randomisierte Studien (Trilège, ADAM, ACTG 343) die Hoffnung zunichte gemacht, man könne eine HAART auf zwei oder gar ein Medikament reduzieren.

Im französischen Trilège-Trial wurden 279 Patienten unter suffizienter HAART auf drei unterschiedlich intensive Arme randomisiert (Pialoux 1998, Flander 2002).

Zum Monat 18 war bei 83 Patienten die Viruslast auf über 500 Kopien/ml angestiegen – 10 unter AZT+3TC+Indinavir, dafür 46 unter AZT+3TC und 27 unter AZT+Indinavir. Die vorübergehende Zweifachtherapie hatte allerdings keine negativen Folgen, zu Resistenzen kam es wohl nicht (Descamps 2000). Im ADAM-Trial (Reijers 1998) ließen die Patienten nach einem mehrmonatigen Beginn mit D4T+3TC plus Saquinavir+Nelfinavir ihre Nukleosidanaloga weg oder nicht. Schon die Interimsanalyse ließ die Studie platzen: Bei 9/14 (64 %) der „Vereinfacher“ versus 1/11 (9 %) „Fortsetzer“ war die Viruslast nach 12 Wochen wieder nachweisbar. Die dritte Studie schließlich, die der Erhaltungstherapie für Jahre den Rest gab, war ACTG 343. Insgesamt 316 Patienten mit einer mindestens seit zwei Jahren unter 200 Kopien/ml liegenden Viruslast nahmen entweder weiterhin AZT+3TC+Indinavir oder ein vereinfachtes Regime aus AZT+3TC oder Indinavir. Die Versagensrate (Viruslast über 200 Kopien/ml) lag in den beiden Erhaltungs-Armen bei 23 versus 4 % unter kontinuierlicher Therapie (Havlir 1998).

In den letzten Jahren sind neue, bessere Medikamente auf den Markt gekommen. Vor allem Lopinavir mit seiner antiviralen Potenz und der gleichzeitig hohen Resistenzbarriere scheint das negative Bild der Erhaltungstherapien wieder etwas zurecht zu rücken. Auch andere geboosterte PIs sind versucht worden. Inzwischen gibt es einige kleinere Studien zur Therapievereinfachung mit „PI/r-Mono“ (Tabelle 8.3).

Tabelle 8.3: Neuere Studien zum Switch auf „Erhaltungstherapien“

Quelle	N	„Erhaltung“	Wo	Unter 50 Kopien/ml?
LPV/r-Mono				
Arribas 2005 (OK04 Study)	198	LPV/r versus 2 NRTIs+LPV/r	48	81 vs 95 % (ITT), Versagen v. a. bei schlechter Adhärenz
Delfraissy 2006 (MONARK)	136	LPV/r versus CBV+EFV	48	71 vs 75 % (ITT), 84 vs 98 % (OT), mehr niedrige Virämien im Mono-Arm
Cameron 2006 (M03-613)	155	LPV/r versus CBV+EFV	24	50 vs 61 % (ITT), mehr niedrige Virämien im Mono-Arm
Nunez 2006 (KalMo)	60	LPV/r versus 2 NRTIs+LPV/r	48	83 vs 87 % (ITT, VL < 80)
Andere „Mono“				
Kahlert 2004	12	IDV/r	48	92 %, 1 drop out, kein Versagen
Vernazza 2006 (ATARITMO)	28	ATV/r	24	92 %, keine Resistenzen bzw. virologisches Versagen
Swindells 2006 (ACTG 5201)	34	ATV/r	24	91 %, keine Resistenzen
Karlstrom 2006	15	ATV/r	16	33 % Therapieversagen, Studie abgebrochen
Andere				
Girard 2006 (COOL-Trial)	143	EFV+TDF versus EFV+3TC+TDF	24	82 vs 97 %

OT = On treatment, ITT = Intention to treat, SAE = serious adverse event

Sie zeigen, dass in den meisten Fällen eine virologische Suppression erhalten blieb, wenn auf PI/r-Monotherapie gewechselt wurde. In einer Studie mit Lopinavir/r konnte sogar die Lipoatrophierate reduziert werden (Cameron 2007). Resistenzen traten selten auf (Arribas 2007). Allerdings waren bei einigen Patienten niedrige Virämien zu beobachten, vor allem bei niedrigen CD4-Zellen oder, nicht ganz unerwartet, bei eingeschränkter Compliance (Campo 2007). Monotherapien mit Lopinavir/r scheinen insgesamt wohl doch etwas weniger potent zu sein als herkömmliche Dreifachkombinationen.

Zu anderen PIs gibt es weniger Daten als zu Lopinavir/r. Eine Pilotstudie mit Atazanavir wurde abgebrochen, nachdem 5/15 Patienten ein virologisches Versagen gezeigt hatten (Karlstrom 2006). In der Prometheus-Studie wurden PI- und D4T-naive (teilweise auch ganz unvorbehandelte) Patienten auf ein Regime aus Saquinavir/Ritonavir plus/minus D4T randomisiert. Nach 48 Wochen lagen in der On-Treatment-Analyse immerhin 88 % versus 91 % der Patienten unter 400 Kopien/ml. Allerdings: Insbesondere bei Patienten mit hoher Viruslast wackelte diese PI-Strategie (Gisolf 2000).

Ein Ansatz, der in der französischen COOL-Studie verfolgt wurde, musste inzwischen wieder zu Grabe getragen werden. In dieser Studie wurden 143 Patienten über 48 Wochen auf TDF+3TC+Efavirenz oder TDF+Efavirenz randomisiert. Einschlusskriterium war eine HAART mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml für mindestens drei Monate, Ausschlusskriterium ein vorheriges Therapieversagen. Die CD4-Zellen waren beliebig. Eine unlängst vorgestellte Auswertung zeigte ein signifikant schlechteres Ansprechen unter Duo- als unter Dreifachtherapie. Wichtig war auch, dass sich die Toxizitäten in beiden Armen nicht unterschieden – die zusätzliche Gabe von 3TC hat offensichtlich einen sehr wichtigen Effekt in der Virussuppression, erhöht aber nicht die Nebenwirkungsrate (Girard 2006).

Umstellen um zu vereinfachen – Triple Nuke revisited

Auch Triple-Nuke, in der Primärtherapie weitgehend obsolet (siehe *Mit welcher HAART anfangen*, Seite 187), scheint in der Erhaltungstherapie eine Berechtigung zu haben. Mindestens drei randomisierte Studien konnten keinen virologischen Nachteil entdecken (Katlama 2003, Bonjoch 2005, Markowitz 2005).

In der ESS40013-Studie erhielten 448 Patienten eine Therapie aus AZT+3TC+ABC plus Efavirenz. Nach 36 bzw. 44 Wochen wurden 282 Patienten, bei denen die Viruslast zu diesem Zeitpunkt unter der Nachweisgrenze lag, randomisiert, die Therapie wie bislang fortzuführen oder Efavirenz zu stoppen: Nach 96 Wochen waren noch 79 versus 77 % Patienten unter 50 Kopien/ml, die Nichtunterlegenheit von Triple-Nuke damit bewiesen (Markowitz 2005).

In einer spanischen Studie erhielten 134 Patienten, die ihre Viruslast mindestens 24 Wochen unter die Nachweisgrenze gesenkt hatten, randomisiert entweder Trizivir® oder Combivir® plus Nevirapin (Bonjoch 2005). Nach 48 Wochen blieb die Viruslast in beiden Armen gleich oft unter der Nachweisgrenze (71 versus 73 % in der ITT-Analyse). Zu ähnlichen Ergebnisse kam auch die TRIZAL-Studie, in der 209 Patienten randomisiert worden waren (Katlama 2003).

Fazit: Erhaltungstherapien mit Trizivir scheinen zu funktionieren, andere Strategien wie Monotherapien sind ohne Grund und außerhalb klinischer Studien derzeit nicht gerechtfertigt. Die HIV-Infektion ist eben doch keine Tuberkulose.

Literatur zum Umstellen und zum Vereinfachen

1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. N Engl J Med 2001, 345:398-407. http://amedeo.com/lit.php?id=11496850
2. Arranz Caso JA, Lopez JC, Santos I, et al. A randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of switching from a protease inhibitor to nevirapine in patients with undetectable viral load. HIV Med 2005, 6:353-9. http://amedeo.com/lit.php?id=16156884
3. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). J AIDS 2005, 40:280-7. http://amedeo.com/lit.php?id=16249701
4. Arribas J, Pulido F, Delgado R, et al. Drug resistance outcomes at 48 weeks in the OK04 trial: a comparative trial of single-drug maintenance therapy with lopinavir/ritonavir vs triple therapy with LPV/r. Abstract 638, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28387.htm
5. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. AIDS 2000, 14: 807-12. http://amedeo.com/lit.php?id=10839588
6. Becker S, Rachlis A, Gill J, et al. Successful Substitution of Protease Inhibitors with Efavirenz in patients with undetectable viral loads - A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Abstract 20, 8th CROI 2001, Chicago. http://hiv.net/link.php?id=206
7. Bonjoch A, Paredes R, Galvez J, et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. J AIDS 2005, 39:313-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15980691
8. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. AIDS 2005, 19:1051-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15958836
9. Cameron W, da Silva B, Arribas J, et al. A two-year randomized controlled clinical trial in antiretroviral-naive subjects using lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy after initial induction treatment compared to an efavirenz (EFV) 3-drug regimen (Study M03-613). Abstract THLB0201.XVI IAC 2006, Toronto.
10. Cameron DW, da Silva B, Arribas J, et al. Significant sparing of peripheral lipoatrophy by HIV treatment with LPV/r + ZDV/3TC induction followed by LPV/r monotherapy compared with EFV + ZDV/3TC. Abstract 44, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract. http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30523.htm
11. Campo R, da Silva B, Cotte L, et al. Predictors of loss of virologic response in subjects who deintensified to lopinavir/ritonavir monotherapy after achieving plasma HIV-1 RNA <50 copies/ml on LPV/r plus zidovudine/lamivudine. Abstract 514, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29790.htm
12. Carr A, Workman C, Smith DE, Hoy J, Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial. JAMA 2002;288:207-15. http://amedeo.com/lit.php?id=12095385
13. Cherry CL, Lal L, Thompson KA, et al. increased adipocyte apoptosis in lipoatrophy improves within 48 weeks of switching patient therapy from stavudine to abacavir or zidovudine. J AIDS 2005, 38:263-267. http://amedeo.com/lit.php?id=15735442
14. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based HAART in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. AIDS 2001, 15: 1517-26. http://amedeo.com/lit.php?id=11504984
15. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. AIDS 2000, 14:499-507.
16. Delfraissy J-F, Flandre P, Delaugerre C, et al. MONARK trial (MONotherapy Antiretroviral Kaletra): 48-week analysis of lopinavir/ritonavir monotherapy compared to LPV/r + zidovudine/lamivudine in antiretroviral-naive patients. Abstract THLB0202, XVI IAC 2006, Toronto.
17. Descamps D, Flandre P, Calvez V, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilege. JAMA 2000, 283: 205-11. http://amedeo.com/lit.php?id=10634336
18. Fätkenheuer G, Römer K, Cramer P, Franzen C, Salzberger B. High rate of changes of first antiretroviral combination regimen in an unselected cohort of HIV-1 infected patients. Abstract 50, 8th ECCAT 2001, Athens, Greece.
19. Fischl MA, Collier AC, Mukherjee AL, et al. Randomized open-label trial of two simplified, class-sparing regimens following a first suppressive three or four-drug regimen. AIDS 2007; 21: 325-333. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=17255739
20. Flander P, Raffi F, Descamps D, et al. Final analysis of the Trilege induction-maintenance trial: results at 18 months. AIDS 2002, 16:561-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11872999
21. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med 2006, 354:251-60. http://amedeo.com/lit.php?id=16421366
22. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. JAMA. 2004, 292: 191-201. http://amedeo.com/lit.php?id=15249568
23. Gatell JM, Branco T, Sasset L, et al. Efficacy and safety of atazanavir (ATV) based HAART in virologically suppressed subjects switched from lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) treatment. Abstract THPE0123, XVI IAC 2006, Toronto.
24. Girard PM, Cabié A, Michelet C, et al. TenofovirDF + efavirenz (TDF+EFV) vs tenofovirDF+ efavirenz + lamivudine (TDF+EFV+3TC) maintenance regimen in virologically controlled patients (pts): COOL Trial. Abstract H-1383, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
25. Gisolf EH, Jurriaans S, Pelgrom J, et al. The effect of treatment intensification in HIV-infection: a study comparing treatment with ritonavir/saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudine. AIDS 2000, 14:405-13. http://amedeo.com/lit.php?id=10770543
26. Haas DW, Fessel WJ, Delapenha RA, et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Infect Dis 2001,183:392-400. http://amedeo.com/lit.php?id=11133370
27. Haubrich R, Riddler S, DiRienzo G, et al. Metabolic outcomes of ACTG 5142. Abstract 38, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29065.htm
28. Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. ACTG 343 Team. N Engl J Med 1998, 339:1261-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9791141
29. Hoogewerf M, Regez RM, Schouten WE, et al. Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 who had complete virological suppression. Lancet 2003; 362:1979-80. http://amedeo.com/lit.php?id=14683659
30. John M, McKinnon EJ, James IR, et al. Randomized, controlled, 48 week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to Combivir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in HIV-infected patients. JAIDS 2003, 33: 29-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12792352
31. Kahlert C, Hupfer M, Wagels T, et al. Ritonavir boosted indinavir treatment as a simplified maintenance „mono"-therapy for HIV infection. AIDS 2004, 18:955-7.
32. Karlstrom O, Josephson F, Sonnerborg A. Early Virologic Rebound in a Pilot Trial of Ritonavir-Boosted. J AIDS 2006; Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=17159658
33. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. HIV Med 2003;4:79-86. http://amedeo.com/lit.php?id=12702127
34. Keiser PH, Sension MG, DeJesus E, et al. Substituting abacavir for hyperlipidemia-associated protease inhibitors in HAART regimens improves fasting lipid profiles, maintains virologic suppression, and simplifies treatment. BMC Infect Dis 2005, 5:2.

35. Khanlou H, Guyer B, Farthing C. Efficacy of tenofovir as intensification of zidovudine/lamivudine/abacavir fixed-dose combination in the treatment of HIV-positive patients. J AIDS 2005;38:627-628.

36. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciana P, et al. Once-daily saquinavir-sgc plus low-dose ritonavir (1200/100 mg) in combination with efavirenz: pharmacokinetics and efficacy in HIV-infected patients with prior antiretroviral therapy. J AIDS 2003, 32:240-2.

37. Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, et al. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. J AIDS 2005, 39:257-64. 15980684

38. Martin A, Smith DE, Carr A, et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. AIDS 2004, 18:1029-36. http://amedeo.com/lit.php?id=15096806

39. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. N Engl J Med 2003; 349:1036-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12968087

40. McComsey GA, Paulsen DM, Lonergan JT, et al. Improvements in lipoatrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. AIDS 2005, 19:15-23. http://amedeo.com/lit.php?id=15627029

41. McComsey GA, Ward DJ, Hessenthaler SM, et al. Improvement in lipoatrophy associated with HAART in HIV-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. CID 2004, 38:263-270. http://amedeo.com/lit.php?id=14699460

42. Milinkovic A, Lopez S, Vidal S, et al. A randomized open study comparing the effect of reducing stavudine dose vs switching to tenofovir on mitochondrial function, metabolic parameters, and subcutaneous fat in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy containing stavudine. Abstract 857, 12th CROI 2005, Boston.

43. Mocroft A, Youle M, Moore A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. AIDS 2001, 15:185-94. http://amedeo.com/lit.php?id=11216926

44. Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a PI-based regimen: a randomized trial. JID 2005, 191:830-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15717256

45. Moyle G, Baldwin C, Langroudi B, Mandalia S, Gazzard BG. A 48 week, randomized, open label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipoatrophy. J AIDS 2003, 33: 22-28. http://amedeo.com/lit.php?id=12792351

46. Moyle G, Sabin C, Carteledge J, et al. A 48-week, randomised, open-label comparative study of tenofovir DF vs. abacavir as substitutes for a thymidine analog in persons with lipoatrophy and sustained virological suppression on HAART. Abstract 44B, 12th CROI 2005, Boston.

47. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. AIDS 2006; 20: 2043-50. http://amedeo.com/lit.php?id=17053350

48. Murphy E, Zhang J, Hafner R, et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a nonthymidine analogue or nucleoside-sparing regimen in patients with peripheral lipoatrophy: 48-week final results of ACTG a5110, a prospective, randomized multicenter clinical trial. Abstract 755, 13th CROI 2006, Denver.

49. Nasta P, Matti A, Cocca G, et al. Early vs deferred HAART switch in heavily pre-treated HIV patients with low viral load level and stable CD4 cell count. Abstract 523, 13th CROI 2006, Denver.

50. Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV infection and long-lasting viral suppression. Clin Infect Dis 2002, 34:504-10. http://amedeo.com/lit.php?id=11797178

51. Negredo E, Moltó J, Burger D, et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. AIDS 2004, 18:459-463. http://amedeo.com/lit.php?id=15090798

52. Negredo E, Molto J, Burger D, et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 38:47-52. http://amedeo.com/lit.php?id=15608524

53. Nunes EP, Oliveira MS, Almeida MMTB, et al. 48-week efficacy and safety results of simplification to single agent lopinavir/ritonavir (LPV/r) regimen in patients suppressed below 80 copies/mL on HAART -- the KalMo study. Abstract TUAB0103, XVI IAC 2006, Toronto.

54. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. J Infect Dis 2002, 185: 1251-60. http://amedeo.com/lit.php?id=12001042

55. Owen C, Kazim F, Badley AD. Effect on CD4 T-cell count of replacing protease inhibitors in patients with successful HIV suppression: a meta-analysis. AIDS 2004, 18:693-5.

56. Perez-Elias MJ, Moreno S, Gutierrez C, et al.High virological failure rate in HIV patients after switching to a regimen with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors plus tenofovir. AIDS 2005;19:695-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15821395

57. Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. Trilege. N Engl J Med 1998, 339: 1269-76. http://amedeo.com/lit.php?id=9791142

58. Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: ADAM study. Lancet 1998, 352: 185-90. http://amedeo.com/lit.php?id=9683207

59. Ribera E, Sauleda S, Paradineiro JC, et al. Increase in mitochondrial DNA in PBMCs and improvement of lipidic profile and lactate levels in patients with lipoatrophy when stavudine is switched to tenofovir. Abstract F16/4, 9th EACS 2003, Warsaw.

60. Riddler S, Jiang H, Deeks S, et al. A randomized pilot study of delayed ART switch in subjects with detectable viremia on HAART. Abstract 522, 13th CROI 2006, Denver.

61. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, et al. A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: ACTG 5142. Abstract THLB0204, XVI IAC 2006, Toronto.

62. Rozenbaum W, Katlama C, Massip P, et al. Treatment intensification with abacavir in HIV-infected patients with at least 12 weeks previous lamivudine/zidovudine treatment. Antiviral Therapy 2001, 6:135-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11491418

63. Ruiz L, Negredo E, Domingo P, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 27: 229-36. http://amedeo.com/lit.php?id=11464141

64. Schewe CK, Maserati R, Wassmer G, Adam A, Weitner L. Improved lipid profiles and maintenance of virologic control in heavily pretreated HIV-infected patients who switched from stavudine to tenofovir treatment. Clin Infect Dis 2006, 42:145-7.

65. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. AIDS 2002, 16:1257-63. http://amedeo.com/lit.php?id=12045491

66. Suleiman JMA, Lu B, Enejosa J, Cheng A, for the 903E study team. Improvement in lipid parameters associated with substitution of stavudine (d4T) to tenofovir DF (TDF) in HIV-infected patients participating in GS 903. Abstract H-158, 44th ICAAC 2004, Washington.

67. Swindells S, Wilkin T, DiRienzo G, et al. A prospective, open-label, pilot trial of regimen simplification to atazanavir/ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression (ACTG 5201). Abstract 108 LB, 13th CROI 2006, Denver.

68. Tebas P, Zhang J, Yarasheski K, et al. Switch to a PI-containing/NRTI-sparing regimen increases appendicular fat and serum lipid levels without affecting glucose metabolism or bone mineral density. The results of a prospective randomized trial ACTG 5125s. Abstract 40, 12th CROI 2005, Boston.

69. Vernazza P, Daneel S, Schiffer V et al. Risk of CNS-compartment failure on PI monotherapy (ATARITMO-study). Abstract WEPE0073, XVI IAC 2006, Toronto.

70. Wood R, Phanuphak P, Cahn P, et al. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. J AIDS 2004, 36:684-692. http://amedeo.com/lit.php?id=15167287

9. Salvage-Therapie

Christian Hoffmann

Der Begriff der Salvage-Therapie (Salvage = Rettung) ist nicht eindeutig definiert. Er wird daher – wie in der Onkologie – auch in der HIV-Medizin sehr unterschiedlich verwendet. Während manche erst von Salvage sprechen, wenn alle Substanzklassen fehlgeschlagen sind, gilt dies für andere schon ab der zweiten Therapielinie. Auf mehreren Konferenzen konnte kein Konsens für eine Definition erzielt werden. Zudem verschiebt sich der Begriff immer mehr nach hinten in die Therapielaufbahn der Patienten. Viele Behandler reden heute von Salvage, wenn gegen mindestens zwei oder drei antiretrovirale Klassen Resistenzen bestehen. Viren mit multiplen Resistenzen werden dabei analog zur MDR-TBC auch MDR-Viren genannt („multi-drug resistant“).

In den letzten Jahren hat es bedeutende Fortschritte für diese Patienten gegeben. T-20, Tipranavir, Darunavir, Maraviroc, Raltegravir und Etravirin wirken auch noch bei zahlreichen Resistenzen (siehe auch *ART 2007/2008*, Seite 129). Das macht Mut für die Zukunft - und verändert die Therapieziele. Auch bei intensiv vorbehandelten Patienten sollte heute wieder versucht werden, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken (Youle 2006).

Dennoch gibt es viele Probleme. Salvage-Studien werden zunehmend schwieriger, Patienten mit MDR-Viren immer seltener (Lohse 2005). Homogene Patientenpopulationen gibt es kaum, jeder Patient hat eine individuelle Therapievorgeschichte und eine andere Resistenzlage. In größeren Zentren werden oft mehr als 40, 50 verschiedene Kombinationen eingesetzt. Dies macht es schwierig, neue Substanzen in Phase II/III-Studien zu testen. Das Design dieser Studien ist ebenfalls problematisch: Da der alleinige Einsatz einer experimentellen Substanz in einem versagenden Regime ethisch fragwürdig ist, muss immer auch die übrige ART optimiert werden (= OBT, optimized background therapy). Wenn die OBT zu gut ist, geht der Effekt der neuen Substanz möglicherweise unter, da zu viele Patienten auch nur mit OBT eine gute Virussuppression erreichen. Wenn die OBT zu schlecht ist, ist der Effekt der neuen Substanz oft nur vorübergehend bzw. zu schwach – das Fenster, in dem sich die Wirkung einer neuen Substanz offen legen lässt, ist klein.

Allgemeines

Vorweg: Es sollte nicht versäumt werden, Patienten mit MDR-Viren, die oft auf eine lange Therapie zurückblicken und sich nun vermeintlich am Abgrund wiederfinden, Mut zu machen. Wichtig ist, dass niemandem die Hoffnung genommen wird. Es gibt kein „austherapiert“; dieses Unwort ist in der HIV-Medizin noch mehr fehl am Platze als in anderen Fachrichtungen. Obgleich einige Studien ergaben, dass Patienten mit MDR-Viren eine schlechtere Prognose als Patienten ohne Resistenzen haben (Hogg 2005, Zaccarelli 2005), ist die Datenlage keineswegs eindeutig. In der GART-Studie war das Progressionsrisiko für Patienten mit mehr als sechs Resistenzen gegenüber Patienten mit weniger als zwei Resistenzen zumindest über 15 Monate nicht erhöht (Lucas 2004). Bei guten CD4-Zellen ist die Gefahr auch trotz MDR-Viren relativ gering, an AIDS zu erkranken (Ledergerber 2004).

MDR-Viren haben eine geringere Replikationsfitness und sind vermutlich weniger aggressiv (Prado 2005). Außerdem geht der Fortschritt weiter. Neue Wirkstoffklassen werden kommen. Deshalb heißt es bei MDR: Nerven behalten!

Bisweilen sollte man akzeptieren, dass es auch heute noch Patienten gibt, bei denen man sich von dem primärem Therapieziel einer nicht nachweisbaren Viruslast verabschieden muss – vor allem, wenn trotz bester Compliance der einzige Effekt einer Intensivierung neue Nebenwirkungen sind. Viel hilft eben doch nicht immer viel, die Lebensqualität darf nicht aus dem Auge verloren werden. Manchmal kann es besser sein, zurückzustecken und auf neue Optionen zu warten (siehe unten). Diese Patienten sollten nach Möglichkeit in größeren Zentren mitbetreut werden, wo die neuen Optionen meist etwas schneller verfügbar sind und Erfahrungen mit komplexen Salvage-Regimen bestehen. Ein einzelnes neues Medikament sollte nicht immer gleich verpulvert werden – möglichst mehrere wirksame Substanzen einsetzen!

Bis es nach dem virologischen zum immunologischen und schließlich zum klinischen Therapieversagen kommt, vergehen meist Jahre (siehe *Therapieprinzipien*, Seite 174). Glücklicherweise sind diese Patienten – die „alten Hasen" jeder Ambulanz oder Schwerpunktpraxis, die meist schon fünfzehn Jahre und länger behandelt werden und vieles durchlebt und durchlitten haben – oft gar nicht so nervös wie ihre oft jüngeren HIV-Ärzte: Sie haben gelernt, dass es (fast) immer weitergeht...

Wichtig ist jedoch, dass Patienten mit MDR-Viren besonders aufmerksam beobachtet und regelmäßig (monatlich) körperlich untersucht werden – etwas, was bei vielen HIV-Patienten heute über den langen Gesprächen über Blutwerte und Resistenztests oft vernachlässigt wird. Gewichtsabnahme, B-Symptomatik, Mundsoor, eine OHL oder kognitive Verschlechterungen sind frühe Zeichen einer möglichen Krankheitsprogression, die nicht übersehen werden sollten.

Im Folgenden sollen einige Salvage-Strategien besprochen werden, die, eventuell auch kombiniert, erfolgversprechend sind:

- Salvage mit Lopinavir/r, Tipranavir/r, Darunavir/r und T-20
- Doppel-PI-Kombinationen
- Mega-HAART mit oder ohne Therapiepausen
- NNRTI-„Überempfindlichkeit" ausnutzen
- Salvage durch Recycling
- „Überwintern" und evtl. sogar die ART vereinfachen
- Experimentelle Salvage-Substanzen

Salvage mit Lopinavir/r, Tipranavir/r, Darunavir/r und T-20

Die drei PIs Lopinavir, Tipranavir und Darunavir haben die Salvage-Therapie deutlich verbessert. Die Resistenzbarrieren sind hoch, die Ansprechraten auch bei multiplen PI-Resistenzen oft noch gut. Mag man auch über die teilweise erheblichen Dyslipidämien beunruhigt sein – die drei Substanzen sollten spätestens nach dem Versagen des ersten PIs erwogen werden.

Lopinavir/r war im Jahr 2001 die erste wichtige Salvage-Substanz. Mindestens 5-7 Mutationen sind notwendig, bis auch Lopinavir/r versagt (Kempf 2001, Masquelier 2002). Bei 70 Patienten mit einem versagenden PI-Regime fiel die Viruslast um 1,4

Logstufen nach zwei Wochen, nachdem der PI durch Lopinavir/r ersetzt worden war (Benson 2002). Zwei große Studien zeigten allerdings, dass der virologische Effekt bei PI-resistenten Viren gegenüber anderen geboosterten PIs wie Atazanavir/r und Fosamprenavir/r nur geringfügig besser ist – ein Unterschied war, wenn überhaupt, nur bei multiplen PI-Resistenzen sehen (Elston 2004, Johnson 2006).

Tabelle 9.1: Fallbeispiel für den Erfolg von Lopinavir/r in der Salvage-Therapie

Datum	(HA)ART	CD4-Zellen	Viruslast
Mär 93	AZT (später plus DDC)	320	k.A.
Mai 96	AZT+3TC+SQV	97	k.A.
Feb 97	D4T+3TC+IDV	198	126.500
Aug 97	D4T+3TC+NFV	165	39.500
Mär 98	D4T+DDI+SQV/r+HU	262	166.000
Sep 98		238	44.000
Juli 00	AZT+3TC+NVP+LPV/r	210	186.000
Okt 00		385	< 50
Okt 04		569	< 50

Mehrere Phänomene werden deutlich: Zunächst das schlechte Ansprechen neuer Regime nach dem Versagen des ersten PIs, dann über zwei Jahre trotz insuffizienter Viruslastsuppression erstaunlich stabile CD4-Zellen, schließlich das dauerhafte Ansprechen auf Lopinavir/r – nach mehr als vier Jahren insuffizienter PI-Therapie. Möglicherweise lag eine Hypersuszeptibilität für NNRTIs vor (siehe unten). Bei Umstellung auf Lopinavir/r lagen genotypisch und phänotypisch Resistenzen gegen diverse NRTIs und Pis vor.

Tipranavir/r: In den RESIST-Studien erhielten 1.483 intensiv vorbehandelte Patienten entweder Tipranavir/r oder einen geboosterten Vergleichs-PI zu einer optimierten Therapie (Hicks 2006). Die Patienten hatten eine Viruslast von über 1.000 Kopien/ml und mindestens eine primäre PI-Mutation. Nach 48 Wochen war Tipranavir dem Vergleichs-PI immunologisch und virologisch überlegen. Allerdings: der Unterschied kam wohl auch dadurch zustande, dass einige Patienten Lopinavir/r-vorbehandelt waren – wenn dies nicht der Fall war, war kein signifikanter Benefit mehr da. Mit anderen Worten: Wenn Lopinavir noch wirkt, ist Tipranavir kaum besser, wenn die Lopinavir-Karte ausgespielt ist, kann es noch einen Effekt haben.

Darunavir/r: zwei Phase IIb-Studien, POWER 1 und 2, führten 2006 in den USA zur Zulassung. Fast 600 intensiv vorbehandelte Patienten waren aufgenommen worden, in der 600 mg Gruppe (600/100 Darunavir/Ritonavir BID) blieb die Viruslast bei 46 % nach 48 Wochen unter 50 Kopien/ml (Lazzarin 2006) – ein im Vergleich zum Kontroll-PI (10 %) klar besseres und in einer Patientengruppe mit derart limitierten Optionen bislang nicht beobachtetes Ergebnis. Natürlich ist auch die Wirkung Darunavirs nicht grenzenlos. Insgesamt 11 Resistenzmutationen sind identifiziert, ab 3 Mutationen nimmt die Effektivität deutlich ab (De Meyer 2006)

Alle drei PIs sind umso erfolgreicher, je mehr aktive Substanzen vorhanden sind. In den RESIST- und POWER-Studien stieg der Anteil Patienten mit Viruslast unter der Nachweisgrenze deutlich, wenn zusätzlich T-20 gegeben wurde (Lazzarin 2006, Hicks 2006). Wenn Tipranavir oder Darunavir erwogen werden, sollte deshalb immer auch über T-20 nachgedacht werden.

Salvage mit Doppel-PI-Kombinationen

Mit kleinen Ritonavir-Dosen kann nicht nur Lopinavir, sondern auch ein weiterer PI geboostert werden. Diese Doppel-PI-Strategien haben mit der Einführung neuer Substanzen an Bedeutung verloren. Sie sollen aber doch kurz besprochen werden, da Darunavir, Etravirin, Maraviroc oder Raltegravir noch nicht überall verfügbar sind.

Lopinavir/r+Saquinavir: in vitro bestehen synergistische Effekte (Molla 2002), zudem gibt es keine ungünstigen Interaktionen (Ribera 2004). In der LopSaq-Studie erhielten 128 intensiv vorbehandelte Patienten aus unterschiedlichen Gründen (Resistenz, Toxizität) eine Nuke-freie Kombination aus Lopinavir/r (2 x 400/100) plus Saquinavir (2 x 1000). Zur Woche 48 erreichten 61 % eine Viruslast unter 400 Kopien/ml. Das Ansprechen war allerdings bei ausgeprägten PI-Resistenzen und niedrigen CD4-Zellen schlechter (Staszewski 2006).

Atazanavir/r+Saquinavir: unter 300 mg Atazanavir, 100 mg Ritonavir und 1600 mg Saquinavir steigen sowohl Talspiegel als auch intrazelluläre Spiegel von Saquinavir deutlich an (Boffito 2004, Ford 2006). In der ATSAQ-Studie (Rottmann 2004) erhielten 40 intensiv vorbehandelte Patienten eine Nuke-freie Kombination aus 300 mg Atazanavir, 100 mg Ritonavir und 2 x 1000 mg Saquinavir/Tag. Nach 32 Wochen hatten 85 % eine Viruslast unter 400 Kopien/ml. Derzeit laufen mindestens drei weitere Studien. Trotz Steigerung der Saquinavir-Spiegel durch Atazanavir muss immer Ritonavir dazu gegeben werden. Ungeboostert ist die Kombination relativ schwach (Haas 2003, Johnson 2005).

Saquinavir/r+Fosamprenavir: War eine der ersten Doppel-PI-Kombos (Eron 2001) und bleibt angesichts der sich nur partiell überlappenden Resistenzprofile interessant. Durch Fosamprenavir fallen die Saquinavir-Spiegel etwas, was sich durch die Gabe von 2 x 200 mg Ritonavir kompensieren lässt (Boffito 2004).

Lopinavir/r + Indinavir: In vitro gibt es Synergismen. Die Kombination wurde in verschiedenen Dosen getestet (Staszewski 2003, Isaac 2004), angesichts der mäßigen Verträglichkeit wird Indinavir kaum noch verwendet.

Weitere Doppel-PI-Kombinationen: Günstige Interaktionen scheinen zwischen Atazanavir+Fosamprenavir zu bestehen, wie erste Pilotstudien zeigten (Zilly 2005, Khanlou 2006). Das gilt auch für Lopinavir+Atazanavir (Langmann 2005), diese Kombination wird derzeit in der LORAN-Studie untersucht.

Ungünstige Doppel-PI-Kombinationen: Atazanavir+Indinavir sollten wegen der Hyperbilirubinämie, die bei beiden Substanzen auftritt, vermieden werden. Bei Lopinavir/r+Nelfinavir sind starke Durchfälle zu erwarten, außerdem sinken die Lopinavir-Spiegel (Klein 2003). Indinavir+Nelfinavir sind nur relativ schwach wirksam (Riddler 2003). Ungünstige Interaktionen gibt es zwischen Tipranavir und anderen PIs, die Spiegel von Lopinavir, Saquinavir und Amprenavir sinken (Walmsley 2004). Auch Lopinavir/r+Fosamprenavir, vom Resistenzprofil zwar vielversprechend, kommen aufgrund ungünstiger PK-Daten nicht in Frage – wahrscheinlich werden beide Substanzen durch eine komplexe Interaktion in ihren Spiegeln deutlich gesenkt (Mauss 2002, Kashuba 2005). Daran ändert übrigens auch eine Erhöhung der Ritonavir-Dosis nichts (Mauss 2004, Taburet 2004).

Doppel-PI-Kombinationen sind keine Routine-Therapien. Erwogen werden können sie bei Salvage-Patienten, die unter NRTI-Nebenwirkungen leiden (mitochondriale

Toxizität). Der Behandler sollte Erfahrung im Umgang mit diesen Substanzen haben, ein therapeutisches Drug-Monitoring sollte möglich sein.

Tabelle 9.2: Doppel-PI-Kombinationen, zu denen ausreichend Daten vorliegen

Kombination	Tägliche Dosis/Kommentar	Quelle
Eher günstig		
Lopinavir/r + Saquinavir	800/200/2000	Staszewski 2006
Atazanavir/r + Saquinavir	300/200/2000	Boffito 2004+2006
Lopinavir/r + Atazanavir	800/200/300	Langmann 2005
Saquinavir/r + Fosamprenavir	2000/200/1400	Boffito 2004
Lopinavir/r + Indinavir	800/200/1600	Staszewski 2003
Eher ungünstig		
Lopinavir/r + Fosamprenavir	Schlechte PK-Daten	Kashuba 2005
Atazanavir + Saquinavir	Schlechte Wirksamkeit	Johnson 2005
Tipranavir + LPV/APV/SQV	Schlechte PK-Daten	Walmsley 2004
Lopinavir/r + Nelfinavir	Schlechte PK-Daten, Diarrhoen	Klein 2003
Atazanavir + Indinavir	Bilirubin-Erhöhungen	
Indinavir + Nelfinavir	Relativ schlechte Wirksamkeit	Riddler 2002

Mega-HAART mit und ohne Therapiepausen

Kombinationen mit fünf oder mehr Substanzen – „Mega"- oder „Giga"-HAART – können durchaus funktionieren. Es kommen allerdings nur gut motivierte Patienten in Frage. Mögliche Interaktionen sind oft kaum zu überblicken. Mit den neuen Substanzen und Wirkstoffklassen wird diese Strategie an Bedeutung verlieren.

Bringen Therapiepausen einen Effekt? In der GIGHAART-Studie wurden 68 intensiv vorbehandelte Patienten randomisiert, eine achtwöchige Therapiepause zu machen oder nicht (Katlama 2004). Anschließend wurden alle Patienten auf eine Kombination aus 7-8 Substanzen umgestellt: 3-4 NRTIs, Hydroxyurea, 1 NNRTI und 3 PIs. In der Gruppe mit Therapiepause waren die Effekte nach 24 Wochen signifikant besser – die Viruslastsenkung betrug 1,08 versus 0,29 Logstufen. Auch die Helferzellen stiegen deutlicher an. Ein Unterschied war, wenngleich abgeschwächt, sogar noch nach 48 Wochen erkennbar.

Die GIGHAART-Ergebnisse sind allerdings nicht unwidersprochen geblieben, und inzwischen überwiegt klar die Zahl der Studien, in denen eine Therapiepause ungünstige Auswirkungen hatte. In der CPRC064-Studie wurde vor einem Salvage-Regime jeweils vier Monate lang pausiert. Hinsichtlich des virologischen Ansprechens zeigten sich keinerlei Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Therapiepause (Lawrence 2003). Stattdessen hatten die Pausen-Patienten im weiteren Verlauf nicht nur schlechtere CD4-Zellen, sondern überdies häufiger schwere klinische Ereignisse. Auch weitere randomisierte Studien fanden keinen virologischen Benefit von Therapiepausen vor einem Salvage-Regime (Haubrich 2003, Ruiz 2003, Beatty 2006, Benson 2006), so dass von dieser Strategie inzwischen abzuraten ist (siehe *Therapiepausen*, Seite 231).

Die NNRTI-„Überempfindlichkeit“ ausnutzen

Vorbehandelte, aber NNRTI-naive Patienten sprechen oft erstaunlich gut auf NNRTIs an. Bei 56 Patienten einer kleinen randomisierten Studie stieg der Anteil der Patienten mit unter 200 Kopien/ml nach 36 Wochen von 22 auf 52 %, sofern zwei neuen NRTIs und Nelfinavir noch zusätzlich Nevirapin hinzugefügt wurde (Jensen-Fangel 2001). In ACTG 359 erhöhte Delavirdin das virologische Ansprechen eines neuen PIs von 18 auf 40 % (Gulick 2002).

Möglicherweise ist dafür eine „NNRTI-Hypersusceptibility“ verantwortlich. Als „überempfindlich“ (oder neu altdeutsch: hypersuszeptibel) gelten Viren, deren IC50 (50 %ige Hemmkonzentration) in phänotypischen Resistenztests niedriger liegt als die des Wildtyps. Dieses Phänomen, das erstmals im Januar 2000 beschrieben wurde (Whitcomb 2000) und über dessen biochemisches Korrelat nur spekuliert werden kann (Delgado 2005), ist bei NRTIs sehr selten, bei NNRTIs dagegen relativ häufig – vor allem bei Viren, die bereits Resistenzmutationen gegen NRTIs generiert haben.

In mehreren prospektiven Studien ist die NNRTI-Hypersuszeptibilität beschrieben worden (Albrecht 2001, Haubrich 2002, Mellors 2002). In einer Analyse von mehr als 17.000 Blutproben lag die Prävalenz bei NRTI-naiven Patienten für Efavirenz und Nevirapin bei 9 und 11 %, bei NRTI-vorbehandelten bei 26 und 21 % (Whitcomb 2002). Vor allem NRTI-Mutationen an den Codons 215, 208 und 118 sind mit einer NNRTI-Hypersuszeptibilität assoziiert (Shulman 2004).

Einiges spricht dafür, dass sich das Ansprechen der Therapie bei einer NNRTI-Hypersuszeptibilität verbessert. Von 177 vorbehandelten (aber NNRTI-naiven) Patienten hatten 29 % eine verminderte IC50 gegenüber einem oder mehreren NNRTIs (Haubrich 2002). Unter den 109 Patienten, die ein NNRTI-haltiges Regime erhielten, lag die Viruslast bei NNRTI-Hypersuszeptibilität nach 12 Monaten signifikant niedriger, auch die CD4-Zellen waren stärker angestiegen. Die replikative Fitness scheint dabei keine Rolle zu spielen (Shulman 2006). Auch wenn die wirkliche Bedeutung und das molekulare Korrelat der NNRTI-Hypersuszeptibilität weiterhin im Dunkeln liegen, so ist die Konsequenz doch schon jetzt klar: Patienten mit NRTI-Mutationen und ohne NNRTI-Resistenzen sollten, wenn irgend möglich, immer einen NNRTI in das neue Regime integrieren.

Salvage durch Recycling

Gelegentlich kann man auf bislang schon eingesetzte Medikamente wieder zurückgreifen (Molina 2003). In der Jaguar-Studie erhielten 168 Patienten mit über 1.000 Kopien/ml und im Median 4 Nukes-Mutationen unter einer stabilen HAART entweder zusätzlich DDI oder Plazebo. Die Viruslastreduktion lag bei immerhin 0,60 Logstufen nach 4 Wochen. 68 % der Patienten hatten zuvor bereits DDI erhalten. Selbst bei diesen Patienten fiel die Viruslast immerhin noch um 0,48 Logstufen.
Neue Salvage-Therapien sollten nicht nur möglichst viele neue aktive Substanzen, sondern immer auch Medikamente enthalten, die das Virus zwingen, Resistenzmutationen zu konservieren, welche gleichzeitig die replikative Fitness hemmen. Dazu zählen vor allem 3TC und FTC, unter denen zum Beispiel die M184V-Mutation bewahrt bleibt (siehe unten und Kapitel *Resistenzen*, Seite 309) – sie gehören nahezu in jede Salvage-Therapie.

„Überwintern“ und evtl. sogar die ART vereinfachen

Mitunter wirkt selbst das intensivste Salvage-Protokoll nicht mehr. Trotz T-20, Darunavir und weiteren antiretroviralen Substanzen lässt sich die Viruslast nicht unter die Nachweisgrenze senken, und Integrasehemmer oder CCR5-Antagonisten sind noch nicht verfügbar. Was tun mit diesen Patienten? Die Antwort ist: Weitermachen, sofern die Therapie vertragen wird. Multiresistente Viren sind zumindest für eine gewisse Zeit etwas weniger aggressiv als der Wildtyp. So hat zum Beispiel 3TC auch bei nachgewiesener M184V-Resistenz noch einen positiven Effekt auf die Viruslast. In einer kleinen Studie, in der 6 Patienten mit MDR-Viren nur 3TC absetzten, stieg die Viruslast um 0,6 Logstufen (Campbell 2005).
Patienten mit schlechtem Immunsystem und hohem AIDS-Risiko sollten HAART daher nicht ganz abbrechen. Gerade bei diesen Patienten muss versucht werden, das Virus wenigstens teilweise weiter in Schach zu halten. So kann im Sinne eines „Überwinterns“ evtl. die Zeit überbrückt werden, bis neue Substanzen zur Verfügung stehen. HAART wird von diesen Patienten nicht umsonst eingenommen: Eine schlechte HAART ist besser als keine, ein wenig Virussuppression immer noch besser als keine. Selbst bei nur leichtem Abfall der Viruslast bleibt ein Benefit (Deeks 2000). In einer randomisierten Studie, in der Patienten mit einer Viruslast von mindestens 2.500 Kopien/ml unter HAART entweder für 12 Wochen ihre Therapie abbrachen oder fortführten, zeigte sich ein deutlicher CD4-Zell-Benefit bei jenen, die auf der „versagenden“ HAART blieben – die CD4-Zellen fielen lediglich um 15 versus 128/µl (Deeks 2001). In einer großen Kohorte zeigte sich, dass die CD4-Zellen nicht abfallen, so lange die Viruslast unter 10.000 Kopien/ml oder wenigstens 1,5 Logstufen unter dem individuellen Setpoint bleibt (Lederberger 2004).
Wie intensiv muss nun die Therapie sein, mit der überwintert wird? Auf einige Medikamente kann man sicher verzichten. Die NNRTIs wie Nevirapin oder Efavirenz sollten grundsätzlich abgesetzt werden, wenn Resistenzen detektiert werden, weil die replikative Fitness durch die NNRTI-Mutationen nicht beeinträchtigt wird (Piketty 2004); und um zu vermeiden, dass weitere NNRTI-Mutationen generiert werden, die zukünftige Zweitgenerations-NNRTIs wie Etravirin kompromittieren.

Nach den Ergebnissen einer Pilotstudie kann man wahrscheinlich auch die PIs absetzen: 18 Patienten, bei denen trotz HAART (gute Compliance, ausreichende Wirkspiegel) über mindestens 6 Monate die Viruslast nachweisbar geblieben war, hatten ihre Therapie jeweils um die PIs reduziert, die NRTIs hingegen fortgesetzt (Deeks 2005). Bei keinem Patienten kam es innerhalb der ersten 2 Wochen zu einem Anstieg von mehr als 0,5 Logstufen, und selbst nach 16 Wochen war bei den meisten Patienten kein Anstieg zu beobachten (nur bei 5/18 zwischen 0,5 und 1 Logstufe, beim Rest gar kein Anstieg oder sogar ein Abfall). Auch ein negativer immunologischer Effekt war nur bei einigen Patienten zu sehen und dann nur moderat. Wiederholte Resistenztests zeigten, dass bei allen Patienten in den ersten 12 Wochen sämtliche PI-Mutation persistierten, obwohl keine PIs mehr eingenommen wurden. Ins gleiche Horn bläst auch eine retrospektive Studie, bei denen bei HIV-infizierten Kindern die PIs abgesetzt wurden. Unter fortgeführter NRTI-Therapie kam es auch hier zu keinem Anstieg der Viruslast über einen langen Zeitraum (Legrand 2005). Der Verlauf eines Patienten, bei dem dies über Jahre funktionierte, ist in Tabelle 9.3 dargestellt. Resistenztests zeigten, dass es zu keinen Veränderungen des MDR-Virus kam. Möglicherweise scheint also bei einigen Patienten mit

einer einfachen NRTI-Therapie ein solches „Überwintern“ eine gewisse Zeit möglich zu sein. Die Ursache für dieses Phänomen ist noch unklar, aber möglicherweise sind MDR-Viren nicht ohne weiteres in der Lage, zurückzumutieren. Mit einer alleinigen PI-Therapie scheint das dagegen nicht zu funktionieren – bei 5/5 Patienten, die nur NRTIs abgesetzt hatten, stieg die Viruslast rasch und deutlich (Deeks 2005).

Tabelle 9.3: Beispiel für ein erfolgreiches „Überwintern“ über drei Jahre

Datum	(HA)ART	CD4-Zellen	Viruslast
bis 1997	AZT, AZT+DDC, AZT+DDI	40 (Nadir)	107.000
Mär 97	AZT+3TC+SQV-HGC	84	259.000
Okt 97	D4T+3TC+SQV+NFV	211	67.000
Jun 98	D4T+3TC+NVP+IDV/r	406	1.200
Jan 00	AZT+3TC+ABC+NVP+IDV/r	370	1.030
Mär 02	AZT+3TC+ABC+TDF+NVP+IDV/r	429	3.350
Sep 02	D4T+DDI+3TC+NVP+LPV/r	283	5.000
Nov 02*		348	7.600
Jan 03		315	16.400
Feb 03	AZT+3TC+ABC	379	6.640
Mai 03		241	2.400
Dez 04	AZT+3TC+ABC+TDF**	298	4.200
Jan 06		323	5.800

*Resistenztest ergab insgesamt 20 Mutationen bzw. genotypische Resistenzen gegen alle getesteten Substanzen. Der Patient ist compliant, alle Plasmaspiegel waren stets ausreichend.
**TDF wurde wegen einer chronischen Hepatitis B hinzugesetzt.

Einen anderen Ansatz verfolgte eine italienische Studie (Castagna 2004). In dieser wurden 50 Patienten mit einer Viruslast von über 1.000 Kopien/ml unter einem 3TC-haltigen Regime, einer M184V-Mutation und mindestens 500 CD4-Zellen/µl randomisiert, ihre Therapie entweder komplett zu pausieren oder lediglich 3TC fortzuführen. Rationale: Die M184V vermindert die replikative Fitness von HIV. Und in der Tat: Patienten unter 3TC hatten einen geringeren Anstieg der Viruslast (0,6 versus 1,2 Logstufen) und verloren über 24 Wochen weniger CD4-Zellen (73 versus 153/µl). Bei allen Patienten unter 3TC blieb die M184V-Mutation bestehen, es kam zu keiner Akkumulation neuer Mutationen. Ohne 3TC war dagegen immer ein Shift zum Wildtyp zu beobachten. Der günstige Effekt war über Zeiträume bis zu 144 Wochen zu beoachten (Castagna 2007).
Da die Patientenzahlen noch sehr klein sind, bleiben Fragen offen. Wie lange und bei welchen Patienten werden diese Strategien funktionieren? Man ist gut beraten, die CD4-Zellen engmaschig zu kontrollieren. Wenn diese Konzepte in größeren Studien bestehen, sind sie allerdings sehr attraktiv. Vorteil wäre neben einer besseren Verträglichkeit und einfacheren Einnahme auch der Umstand, dass das Virus unter alleiniger NRTI-Therapie keine weiteren PI- und NNRTI-Mutationen generiert, weil der Selektionsdruck gegenüber diesen Substanzklassen entfällt – neue Substanzen, deren Wirksamkeit im Salvage-Bereich nicht unbegrenzt ist, werden so nicht kompromittiert

Spezifische neue Salvage-Substanzen

Integrasehemmer, aber auch CCR5-Antagonisten, Attachment- oder Maturations-Inhibitoren sind neue Wirkstoffklassen, für die bei HIV-Patienten bereits gezeigt wurde, dass sie imstande sind, die Viruslast deutlich zu senken. Auch SPD-754, Etravirin oder Rilpivirin, neue NRTIs bzw. NNRTIs der zweiten Generation, sind relativ weit entwickelt (siehe dazu *ART 2007/2008*, Seite 129). In 2007 werden drei Expanded-Access-Programme aufgelegt werden: Dies gilt für den Zweitgenerations-NNRTI Etravirin, den Integrasehemmer Raltegravir und den CCR5-Antagonisten Maraviroc. Andere Substanzen werden in Phase-III-Studien getestet.

Patienten mit MDR-Viren sollten nach Möglichkeit in solche Studien aufgenommen werden. Problem ist allerdings, dass immer nur die Teilnahme an einer Studie oder einem EAP-Programm möglich ist. Eine Kooperation von Firmen bleibt die Ausnahme, jede Firma testet ihr Präparat nur mit zugelassenen Substanzen. Wünschenswerte wäre ja gerade, dass man wenigstens zwei neue aktive Substanzen einsetzt. Gesetzeslage und Bürokratie tun hier ein Übriges, um eine potente Salvage-Therapie bei denen, die sie am nötigsten hätten, zu verhindern.

Praktische Tips für die Therapie bei MDR-Viren

1. Vorweg klären: Welche Vortherapien wurden wie lange mit welchem Erfolg gegeben? Und: aktuelle Resistenzlage testen (nicht während Therapiepausen)
2. Möglichst viele neue (aktive) Substanzen wählen
3. Nicht zu lange warten und dem Virus so die Chance geben, weitere Resistenzmutationen zu generieren – je höher die Viruslast bei der Umstellung, je schlechter die Erfolgsaussichten
4. Lopinavir und vor allem Tipranavir oder Darunavir einsetzen! Dabei immer auch die gleichzeitige Therapie mit T-20 erwägen
5. Hat der Patient schon einen NNRTI erhalten? Wenn nein: Es wird höchste Zeit! Wenn ja: Bei Resistenzen NNRTI absetzen!
6. Patienten nicht überfordern! Nicht jeder ist geeignet für Mega-HAART
7. Eine einzige neue Substanz nicht gleich verpulvern – wenn es der klinische Zustand und die CD4-Zellen erlauben, möglichst noch auf eine zweite aktive Substanz warten
8. Sich rechtzeitig um EAP (Maraviroc, Etravirin, Raltegravir) bemühen oder Patienten in größeren Zentren vorstellen
9. Dem Patienten Mut machen! Ein „austherapiert“ gibt es nicht, oft ist ein „Überwintern“ möglich
10. Dem Wildtyp keine Chance geben – auch bei fehlenden Optionen sollte eine „versagende“ Therapie fortgeführt werden

Literatur zu Salvage-Therapien

1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. N Engl J Med 2001, 345:398-407. http://amedeo.com/lit.php?id=11496850
2. Beatty G, Hunt P, Smith A, et al. A randomized pilot study comparing combination therapy plus enfuvirtide versus a treatment interruption followed by combination therapy plus enfuvirtide. Antivir Ther 2006; 11: 315-9. http://amedeo.com/lit.php?id=16759047
3. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in HIV type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. JID 2002, 185:599-607. http://amedeo.com/lit.php?id=11865416
4. Benson CA, Vaida F, Havlir DV, et al. A randomized trial of treatment interruption before optimized antiretroviral therapy for persons with drug-resistant HIV: 48-week virologic results of ACTG A5086. J Infect Dis 2006; 194: 1309-18. http://amedeo.com/lit.php?id=17041858
5. Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady-state pharmacokinetics of saquinavir hard-gel/ritonavir/fosamprenavir in HIV-1-infected patients. J AIDS 2004, 37:1376-1384. http://amedeo.com/lit.php?id=15483467
6. Boffito M, Kurowski M, Kruse G, et al. Atazanavir enhances saquinavir hard-gel concentrations in a ritonavir-boosted once-daily regimen. AIDS 2004, 18:1291-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15362661
7. Boffito M, Maitland D, Dickinson L, et al. Pharmacokinetics of saquinavir hard-gel/ritonavir and atazanavir when combined once daily in HIV Type 1-infected individuals administered different atazanavir doses. AIDS Res Hum Retroviruses 2006; 22: 749-56. http://amedeo.com/lit.php?id=16910830
8. Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. Clin Infect Dis 2005, 41:236-42. http://amedeo.com/lit.php?id=15983922
9. Castagna A, Danise A, Carini E, et al. E-184V. Pilot study to evaluate immunological response to lamivudine monotherapy vs treatment interruption in failing HIV-1 infected subjects, harbouring the M184V mutation. Abstract WeOrB1286, 15th Int Conf AIDS 2004, Bangkok.
10. Castagna A, Danise A, Galli L, et al. 144-week clinical and immunological outcome of HIV-1-infected subjects receiving lamivudine monotherapy or treatment interruption. Abstract 516, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28962.htm
11. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with HIV infection. J Inf Dis 2000, 181:946-53. http://amedeo.com/lit.php?id=10720517
12. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. N Engl J Med 2001; 344: 472-80. http://amedeo.com/lit.php?id=11172188
13. Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, et al. Interruption of Treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. J Inf Dis 2005, 192:1537-44. http://amedeo.com/lit.php?id=16206068
14. Delgado J, Shulman N. Drug resistance. NNRTI hypersusceptibility. AIDS Read 2005, 15:28-30. http://amedeo.com/lit.php?id=15685732
15. De Meyer S, Vangeneugden T, Lefebvre E, et al. Phenotypic and genotypic determinants of TMC114 (darunavir) resistance: POWER 1, 2 and 3 pooled analysis. Abstract P196, 8th ICDTHI 2006; Glasgow, Scotland.
16. Elston RC, Yates P, Tisdale M, et al. GW433908 (908)/ritonavir (r): 48-week results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. Abstract MoOrB1055, XV Int AIDS Conf 2004; Bangkok.
17. Eron JJ Jr, Bartlett JA, Santana JL, et al. Persistent antiretroviral activity of nucleoside analogues after prolonged zidovudine and lamivudine therapy as demonstrated by rapid loss of activity after discontinuation. J AIDS 2004, 37:1581-1583. http://amedeo.com/lit.php?id=15577413
18. Eron JJ, Haubrich R, Lang W, et al. A phase II trial of dual protease inhibitor therapy: amprenavir in combination with indinavir, nelfinavir, or saquinavir. J AIDS 2001, 26:458-61. http://amedeo.com/lit.php?id=11391165
19. Ford J, Boffito M, Maitland D, et al. Influence of atazanavir 200 mg on the intracellular and plasma pharmacokinetics of saquinavir and ritonavir 1600/100 mg administered once daily in HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 1009-16. http://amedeo.com/lit.php?id=16984898
20. Gulick RM, Hu XJ, Fiscus SA, et al. Durability of response to treatment among antiretroviral-experienced subjects: 48-week results from ACTG Protocol 359. J Inf Dis 2002, 186:626-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12195349
21. Haas DW, Zala C, Schrader S, et al. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. AIDS 2003, 17:1339-49. http://amedeo.com/lit.php?id=12799555
22. Haubrich RH, Kemper CA, Hellmann NS, et al. The clinical relevance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor hypersusceptibility: a prospective cohort analysis. AIDS 2002, 16:F33-40. http://amedeo.com/lit.php?id=11782591
23. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the RESIST studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. Lancet 2006, 368:466-475. http://amedeo.com/lit.php?id=16890833
24. Hogg RS, Bangsberg D, Alexander C, et al. Drug resistance is associated with an increased risk of death in patients first starting HAART. Abstract 712, 12th CROI 2005, Boston.
25. Isaac A, Taylor S, Cane P, et al. Lopinavir/ritonavir combined with twice-daily 400 mg indinavir: pharmacokinetics and pharmacodynamics in blood, CSF and semen. J Antimicrob Chemother 2004, 54:498-502. http://amedeo.com/lit.php?id=15254024
26. Jensen-Fangel S, Thomsen HF, Larsen L, et al. The effect of nevirapine in combination with nelfinavir in heavily pretreated HIV-1-infected patients: a prospective, open-label, controlled, randomized study. J AIDS 2001, 27:124-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11404533
27. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. AIDS 2006, 20:711-718. http://amedeo.com/lit.php?id=16514301
28. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. AIDS 2005, 19:685-694. http://amedeo.com/lit.php?id=15821394
29. Kashuba AD, Tierney C, Downey GF, et al. Combining fosamprenavir with lopinavir/ritonavir substantially reduces amprenavir and lopinavir exposure: ACTG protocol A5143 results. AIDS 2005, 19:145-52. http://amedeo.com/lit.php?id=15668539
30. Katlama C, Dominguez S, Gourlain K, et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). AIDS 2004, 18:217-26. http://amedeo.com/lit.php?id=15075539
31. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. J Virol 2001, 75:7462-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11462018
32. Khanlou H, Graham E, Farthing C. Drug interactions between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. AIDS 2002, 16:797-798.
33. Khanlou H, Bhatti L, Farthing C. Interaction between atazanavir and fosamprenavir in the treatment of HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 41: 124-5.
34. Klein C, Bertz R, Ashbrenner E, et al. Assessment of the multiple-dose pharmacokinetic interaction of lopinavir/ritonavir with nelfinavir. Abstract 536, 10th CROI 2003, Boston.
35. Langmann P, Zilly M, Winzer R, et al. Efficacy and safety of ATV in combination with LPV/r. Abstract 56, 6th IWCPHT 2005, Quebec.
36. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. N Engl J Med 2003, 349:837-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12944569

37. Lazzarin A, Queiroz-Telles F, Frank I, et al. TMC114 provides durable viral load suppression in treatment-experienced patients: POWER 1 and 2 combined week 48 analysis. TUAB0104, XVI IAC 2006, Toronto.

38. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. Lancet 2004, 364:51-62. http://amedeo.com/lit.php?id=15234856

39. Legrand FA, Abadi J, Jordan KA, et al. Partial treatment interruption of protease inhibitors augments HIV-specific immune responses in vertically infected pediatric patients. AIDS 2005, 19:1575-1585. http://amedeo.com/lit.php?id=16184026

40. Lohse N, Obel N, Kronborg G, et al. Declining risk of triple-class antiretroviral drug failure in Danish HIV-infected individuals. AIDS 2005, 19:815-22. http://amedeo.com/lit.php?id=15867496

41. Lucas GM, Gallant JE, Moore RD. Relationship between drug resistance and HIV-1 disease progression or death in patients undergoing resistance testing. AIDS 2004, 18:1539-48. http://amedeo.com/lit.php?id=15238772

42. Masquelier B, Breilh D, Neau D, et al. HIV-1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:2926-32. http://amedeo.com/lit.php?id=12183249

43. Mauss S Schmutz G, Kuschak D. Unfavourable interaction of amprenavir and lopinavir in combination with ritonavir? AIDS 2002, 16:296-297.

44. Mauss S, Scholten S, Wolf E, et al. A prospective, controlled study assessing the effect of lopinavir on amprenavir concentrations boosted by ritonavir. HIV Med 2004, 5:15-7.

45. Mellors J, Bennett FVK, Hellmann NS, et al. Efavirenz hypersusceptibility improves virologic response to multidrug salvage regimens in ACTG 398. Abstract 45, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://www.retroconference.org/2002/Abstract/12985.htm

46. Molina J, Marcelin AG, Pavie J, et al. Didanosine (ddI) in treatment-experienced HIV-infected patients: results from a randomized double-blind study (AI454-176 Jaguar). Abstract 447, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

47. Molla A, Mo H, Vasavanonda S, Han L, et al. In vitro antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:2249-53. http://amedeo.com/lit.php?id=12069982

48. Napravnik S, Edwards D, Stewart P, Stalzer B, Matteson E, Eron JJ Jr. HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40: 34-40. http://amedeo.com/lit.php?id=16123679

49. Piketty C, Gerard L, Chazallon C, et al. Virological and immunological impact of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor withdrawal in HIV-infected patients with multiple treatment failures. AIDS 2004, 18:1469-71. http://amedeo.com/lit.php?id=15199325

50. Prado JG, Parkin NT, Clotet B, Ruiz L, Martinez-Picado J. HIV type 1 fitness evolution in antiretroviral-experienced patients with sustained CD4+ T cell counts but persistent virologic failure. Clin Infect Dis 2005, 41:729-37. http://amedeo.com/lit.php?id=16080097

51. Ribera E, Lopez RM, Diaz M, et al. Steady-state pharmacokinetics of a double-boosting regimen of saquinavir soft gel plus lopinavir plus minidose ritonavir in HIV-infected adults. Antimicrob Agents Chemother 2004, 48:4256-62. http://amedeo.com/lit.php?id=15504850

52. Riddler SA, Havlir D, Squires KE, et al. Coadministration of indinavir and nelfinavir in HIV type 1-infected adults: safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 3877-3882. http://amedeo.com/lit.php?id=12435691

53. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, et al. Role of structured treatment interruption before a five-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. J Infect Dis 2003, 188:977-985. http://amedeo.com/lit.php?id=14513417

54. Shulman N, Mellors J, Clark S, Bosch R, Parkin N. Replicative capacity effect of mutations that are associated with efavirenz hypersusceptibility. Abstract 624, 13th CROI 2006, Denver.

55. Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW, et al. Genetic correlates of efavirenz hypersusceptibility. AIDS 2004, 18:1781-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15316338

56. Staszewski S, Dauer B, Gute P, et al. The CrixiLop Cohort Study: preliminary results from a salvage study of HIV-positive patients treated with indinavir and lopinavir/ritonavir without the addition of reverse transcriptase inhibitors. Abstract H-853, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

57. Staszewski S, Babacan E, Stephan C, et al. The LOPSAQ study: 48 week analysis of a boosted double protease inhibitor regimen containing lopinavir/ritonavir plus saquinavir without additional antiretroviral therapy. J Antimicr Chemoth 2006; 58: 1024-30. http://amedeo.com/lit.php?id=16956902

58. Taburet AM, Raguin G, Le Tiec C, et al. Interactions between amprenavir and the lopinavir-ritonavir combination in heavily pretreated patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Pharmacol Ther 2004, 75:310-23. http://amedeo.com/lit.php?id=15060509

59. Walmsley S, Leith J, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir (TPV/r) alone and in combination with saquinavir (SQV), amprenavir (APV), or lopinavir (LPV): Interim analysis of BI1182.51. Abstract WeOrB1236, XV IAC 2004; Bangkok, Thailand.

60. Whitcomb JM, Deeks S, Huang W. Reduced susceptibility to NRTI is associated with NNRTI hypersensitivity in virus from HIV-1-infected patients. Abstract 234, 7th CROI 2000, San Francisco, USA. http://www.retroconference.org/2000/abstracts/234.htm

61. Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. AIDS 2002, 16:F41-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12370521

62. Youle M, Staszweski S, Clotet B, et al. Concomitant use of an active boosted protease inhibitor with enfuvirtide in treatment-experienced, HIV-infected individuals: recent data and consensus recommendations. HIV Clin Trials 2006; 7: 86-96. http://amedeo.com/lit.php?id=16798623

63. Zaccarelli M, Tozzi V, Lorenzini P, et al. Multiple drug class-wide resistance associated with poorer survival after treatment failure in a cohort of HIV-infected patients. AIDS 2005; 19: 1081-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15958840

64. Zilly M, Winzer R, Nolte C, et al. Double PI boosting with atazanavir and fos-amprenavir: favourable pharmacokinetics. Abstract 93, 6th Int Workshop Clin Pharmacol HIV Therapy 2005, Quebec.

10. Wann die HAART unterbrechen?

Eine aktuelle Übersicht zu Therapiepausen

Christian Hoffmann

In der CASCADE-Kohorte (8,300 Patienten in Europa) beträgt die Wahrscheinlichkeit einer mehrwöchigen Therapiepause derzeit etwa 16 % nach zwei Jahren (Touloumi 2006). Viele Pausen werden zudem gemacht, ohne dass es der Behandler erfährt. Sie sind schon deswegen ein Bestandteil antiretroviraler Therapien, ob man sie als Arzt nun befürwortet oder nicht. Sie pauschal ablehnen heißt, die therapeutische Realität zu verkennen. Das folgende Kapitel gibt eine Übersicht über den aktuellen Wissensstand zu Therapiepausen bei chronisch infizierten HIV-Patienten.

Viruslast und CD4-Zellen während Therapiepausen

Bei nahezu allen Patienten, die ihre Therapie absetzen, kommt es innerhalb weniger Wochen zu einem „Rebound“ (Wiederanstieg) der Viruslast – auch wenn sie zuvor mehrere Jahre unter der Nachweisgrenze lag. Meist ist die Viruslast schon nach 10-20 Tagen wieder nachweisbar, die Verdopplungszeit im Blut liegt bei etwa 1,6 – 2,0 Tagen (Chun 2999, Davey 1999, Harrigan 1999, Garcia 1999). Da die Viruslast in Kompartimenten wie dem ZNS, aber auch in Sperma und Vaginalflüssigkeit parallel geht (Garcia 1999, Neumann 1999), sollten die Patienten auf das erhöhte Infektionsrisiko hingewiesen werden. Häufig ist anfangs sogar ein überschießender Rebound zu beobachten (De Jong 1997, Birk 2001), und erst nach Wochen pendelt sich die Viruslast auf dem alten, prätherapeutischen Level ein (Hatano 2000). Das Virus kommt offenbar nicht aus latenten Reservoiren – es müssen andere Zellpopulationen existieren, aus denen so rasch neue Viren poduziert werden (Chun 2000, Ho 2000, Imamichi 2001).

Immunologisch können Therapiepausen erhebliche Konsequenzen haben. Oft sakken die CD4-Zellen innerhalb kurzer Zeit wieder auf den alten Stand vor Therapie ab. Das unter HAART gewonnene Terrain wird so rasch wieder verspielt. Der Abfall ist biphasisch und in den ersten Monaten der Pause am stärksten (Fagard 2005, Wit 2005, Skiest 2006). CD4-Zellverluste von 200 oder 300/µl innerhalb weniger Wochen sind möglich, allerdings ist die Spannbreite groß. Je höher die CD4-Zellen und je schneller die CD4-Zellen unter HAART angestiegen sind, desto schneller fallen sie (Tebas 2002). Auch andere Faktoren wie CD4-Nadir, Thymusgröße und Alter spielt eine Rolle. Je niedriger der Nadir, je kleiner der Thymus und je älter der Patient, desto schneller fallen die Werte (Maggiolo 2004, Molina 2006, Skiest 2006, Touloumi 2006).

Der CD4-Abfall durch eine Pause wird nicht so schnell wieder aufgeholt. In einer prospektiven Untersuchung sahen wir einen signifikanten Nachteil für Patienten mit Therapiepausen. Nach einem Follow-up von 18 Monaten hatten diese gegenüber gematchten Patienten, die ihre Therapie ohne Unterbrechung fortgeführt hatten, um mehr als 120/µl niedrigere CD4-Zellen (Wolf 2005).

Die Gefahren: Resistenzen, klinische Probleme, AIDS

Virale Resistenzen sind theoretisch immer dann zu befürchten, wenn eine Replikation bei unzureichenden Wirkstoffspiegeln stattfindet und dadurch resistente Mutanten einen Selektionsvorteil gegenüber dem Wildtyp besitzen. Es gibt deshalb Befürchtungen, dass es sowohl in der Auswaschphase der Medikamente (noch geringe Spiegel im Blut, aber schon steigende Replikation) als auch bei Wiederaufnahme der Therapie (noch Replikation trotz suffizienter Spiegel) zu Resistenzen kommen könnte. Bei einzelnen Pausen scheint die Wahrscheinlichkeit dafür nicht besonders hoch zu sein, wie schon 1999 die kleine französische COMET-Studie zeigte, eine der ersten Untersuchungen zu Therapiepausen (Neumann 1999). Allerdings kann niemand sagen, ob sich während Pausen letztlich nicht doch resistente Isolate herausbilden können, die nur eine gewisse Zeit benötigen, um sich gegen den Wildtyp durchzusetzen. Mathematische Modelle besagen, dass das Risiko zumindest theoretisch nicht gering ist, vor allem wenn die Viruslast auf hohe Werte steigt (Dorman 2000, Bonhoeffer 2000).

Bei wiederholten Pausen ist das Resistenzrisiko höher. In mehreren Studien traten vor allem NNRTI- oder 3TC-Resistenzen auf (Martinez-Picado 2002, Schweighardt 2002, Ruiz 2007). Ein besonders hohes Risiko besteht, wenn HAART zu festen Intervallen ab- und angesetzt wird (siehe unten). In der Tabelle 10.1 ist eine Patientin beschrieben, die bei Wohlbefinden eine Therapiepause machte. Es erscheint wahrscheinlich, dass es durch das mehrfache An- und Absetzen der HAART zu Resistenzen kam.

Tabelle 10.1: Beispiel für Resistenzbildung durch wiederholte Therapiepausen*

Datum	HAART / Besonderheit	CD4-Zellen	Viruslast
Jun 97	AZT+3TC+SQV	288	67.000
Okt 99	HAART-Stop bei Wohlbefinden	540	< 50
Dez 99	Diagnose Autoimmun-Hyperthyreose	400	63.000
Jan 00	AZT+3TC+NVP (+ Carbimazol)	260	74.000
Feb 00	Diagnose Anämie (Hb 7,3 g/dl) Erneuter HAART-Stop	347	1.500
Mär 00	D4T+3TC+NVP (+ Carbimazol)		
Apr 00	Resistenztest: K103N, M184V	360	2.400

*Unter der ersten Pause entwickelte die Patientin eine Autoimmunhyperthyreose, deren Therapie bei Wiederaufnahme der HAART zu einer Anämie führte, so dass die HAART erneut unterbrochen wurde. Anschließend Nachweis von Resistenzen gegen NNRTIs und 3TC. Autoimmunphänomene wie bei dieser Patientin sind bislang nicht beschrieben worden.

Der Anstieg der Viruslast kann sich klinisch als ein retrovirales Syndrom bemerkbar machen. Die Symptome ähneln der akuten HIV-Infektion mit Lymphknotenschwellungen, Fieber, allgemeiner Schwäche und Krankheitsgefühl (Colven 2000, Zeller 2001). Auch Thrombozytopenien sind beschrieben worden (Ananworanich 2003). Das Blutbild sollte im Auge behalten werden, insbesondere bei Patienten mit einer früheren Thrombozytopenie.

Zu beachten ist schließlich eine Hepatitis B-Koinfektion. Wenn die HBV-wirksame Therapie mit 3TC, FTC oder Tenofovir abgesetzt wird, kann es zu teilweise lebens-

bedrohlichen HBV-Rebounds mit fulminanter Hepatitis kommen (Sellier 2004). Man kann nur raten, auf diese Patienten ganz besonders gut aufzupassen und die Leberenzyme anfangs mindestens alle zwei Wochen zu kontrollieren.

Das AIDS-Risiko dürfte bei einzelnen Pausen und nur geringem Immundefekt gering sein. In der Schweizer Kohorte war das Progressionsrisiko nicht erhöht (Taffe 2002). Wir selbst sahen bei 133 Pausen-Patienten nach 24 Monaten gegenüber 266 gematchten Kontrollen kein erhöhtes AIDS-Risiko (Wolf 2005). Allerdings hatten die Patienten fast durchweg eine gute immunologische Ausgangslage. Bei schwerem Immundefekt steigt das Risiko wahrscheinlich an (Deeks 2001, Lawrence 2003). Die randomisierte CPRC064-Studie, in der 270 Patienten mit MDR-Viren und meist deutlichem Immundefekt (Median 144 CD4-Zellen/µl) vor einem Salvage-Regime entweder eine viermonatige Therapiepause machten oder nicht, wurde sogar wegen eines hohen Progressionsrisikos abgebrochen (Lawrence 2003). Verglichen mit der Kontrollgruppe traten in der Pausengruppe signifikant mehr AIDS-Erkrankungen auf. In einer multivariaten Analyse war die CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der Pause entscheidend. Je niedriger, desto höher das Risiko. Diese Studie zeigte, dass schwer immunsupprimierte Patienten während mehrmonatiger Pausen gefährdet sind, an AIDS zu erkranken. Neuere Daten aus der SMART-Studie zeigen, dass es bisweilen auch bei höheren CD4-Zellen durch eine Therapiepause zu AIDS kommen kann (siehe unten).

Pausen aus immunologischen Überlegungen: obsolet

Kaum ein HIV-Patient erlangte je eine solche Berühmtheit wie jener akut HIV-infizierte Mann, der vor einigen Jahren in einer Berliner Schwerpunktpraxis bei einer Viruslast von rund 80.000 Kopien/ml eine HAART mit DDI, Indinavir und Hydroxyurea begann. Die Viren wurden rasch unter die Nachweisgrenze gedrückt. Nach zwei kurzen Therapiepausen wurde die HAART nach 176 Tagen ganz abgebrochen. Erstaunlich: Auch ohne Therapie blieb die Plasmavirämie bislang – seit nunmehr über fünf Jahren – unter der Nachweisgrenze. Obgleich noch Virus-Spuren im Lymphknoten nachweisbar waren und eine Eradikation somit ausgeschlossen sein dürfte, war das Immunsystem dieses Patienten, der fortan als „The Berlin Patient" durch die Fachwelt gereicht wurde (Lisziewicz 1999), offensichtlich in der Lage, die Infektion dauerhaft zu kontrollieren. Aber weshalb? Lag es am frühen Therapiebeginn, am Hydroxyurea oder gar an den Therapiepausen? Niemand weiß bis heute die Antwort. Hydroxyurea und die Therapiepausen waren es aber wohl nicht (Bloch 2006), eher schon individuelle Wirtsfaktoren, die bislang noch gar nicht untersucht wurden und die den Verlauf – unabhängig von HAART, Pausen und Hydroxyurea – günstig beeinflussen dürften (siehe *Grundlagen*, Seite 27).

Während es bei akut infizierten Patienten derzeit noch Versuche gibt, mit Pausen die HIV-spezifische Immunantwort im Sinne einer „endogenen Vakzinierung" zu verbessern und so den Verlauf günstig zu beeinflussen, sind diese Versuche bei chronisch HIV-infizierten Patienten nicht sinnvoll. Nach vielversprechenden Pilotstudien, in denen sich tatsächlich mit jeder Pause die Zeitspanne bis zum Rebound zu verlängern oder die Geschwindigkeit des Wiederanstiegs zu verlangsamen schien – parallel zu messbaren Verbesserungen der HIV-spezifischen Immunantworten (Ortiz 1999, Haslett 2000, Lori 2000, Garcia 2001) –, machte schließlich die Spanisch-Schweizer SSITT-Studie die Probe aufs Exempel: 133 Patienten unter-

nahmen vier zehnwöchige Therapiezyklen mit jeweils acht Wochen HAART und zwei Wochen Pause (Oxenius 2002). Anschließend wurde die HAART permanent abgebrochen. Als Therapieerfolg galt, wenn nach 52 Wochen die Viruslast ohne HAART unter 5.000 Kopien/ml lag. Dies war bei 21/99 Patienten der Fall, unter denen allerdings bei 5 die Viruslast bereits vor HAART niedrig gewesen war. Mehr noch: Kein einziger von 32 Patienten mit einer prä-HAART-Viruslast von über 60.000 Kopien/ml erreichte anschließend eine Viruslast unter 5.000 Kopien/ml. Der Setpoint der Viruslast wird also trotz wiederholter STIs nur bei sehr wenigen Patienten (mit meist vorher schon niedriger Viruslast) gesenkt. SSITT hat es gezeigt: eine Verbesserung der HIV-spezifischen Immunantwort bei chronisch Infizierten ist unwahrscheinlich. Therapiepausen aus immunologischen Erwägungen außerhalb von Studien sind daher nicht länger gerechtfertigt.

Darüber hinaus wurde versucht, die Dauer der STIs mit immunmodulierenden Substanzen wie Hydroxyurea (Foli 2004), Mycophenolat (Garcia 2004), Steroiden (Ulmer 2005), IL-2 und Impfungen (Henry 2006, Kilby 2006, Jacobson 2006) zu verlängern. Diese Ansätze sind jedoch ebenfalls noch experimentell, ihr Benefit scheint zudem fraglich.

Pausen als Strategie bei multiresistenten Viren: obsolet

Bei den meisten Patienten mit MDR-Viren kommt es während einer Therapiepause zu einem Verlust der Resistenzen und zu einem allmählichen Wandel zum Wildtyp-Virus („Shift“). Resistenztests während Therapiepausen sind deswegen oft überflüssig, da die ersten Mutationen schon nach zwei Wochen aus dem Blut verschwinden (Devereux 1999). Bei gering immunsupprimierten Patienten ist der Shift häufiger und schneller, bei fortgeschrittener und lange behandelter Infektion dauert es länger (Miller 2000, Izopet 2000). Mitunter ist auch nach längerer Therapiepause keinerlei Shift zu erkennen (Halfon 2005). Sofern der Shift sichtbar wird, verschwinden zuerst die PI-Mutationen. Länger dauert es bei NNRTI-Mutationen, weil diese die virale Fitness kaum beeinträchtigen (Deeks 2001, Birk 2001). Es ist davon auszugehen, dass der Wildtyp die resistenten Mutanten nur überwuchert. Mit speziellen PCRs konnten geringe Mengen resistenter Viren während Therapiepausen noch nachgewiesen werden (Izopet 2000), und bei Wiederaufnahme der Therapie sind die Resistenzen schnell wieder dominierend (Delaugerre 2001). Nur vereinzelt wurden Fälle beschrieben, in denen Resistenzen offenbar „ausgewaschen“ wurden. So wurde ein Patient aus Erlangen (Walter 2002) beschrieben, der trotz intensiver HAART keine ausreichende Virussuppression erreichte und daraufhin seine Therapie unterbrach. Während der sieben Monate Therapiepause kam es zu einer allmählichen Reversion zum Wildtyp, und nach Wiederaufnahme der HAART (die nach den vorangegangenen Resistenztests sieben Monate zuvor gar nicht hätte wirken dürfen) zu einer inzwischen mehrjährigen Virussuppression.

Können Patienten mit multiresistenten Viren den Effekt eines Salvage-Regimes verbessern, wenn sie vorher eine Therapiepause unternehmen? Während zwei frühe Studien einen Vorteil suggerierten (Miller 2000, Katlama 2004), steht mittlerweile eine große Zahl von Studien dagegen, in denen sich kein virologischer Vorteil und obendrein sogar ein erhöhtes AIDS-Risiko unter Therapiepausen ergab (Lawrence 2003+2006, Ruiz 2003, Ghosn 2005, Beatty 2006, Benson 2006). Angesichts des

AIDS-Risikos und des äußerst fraglichen Benefits sind Therapiepausen als Salvage-Strategie aus unserer Sicht nicht länger gerechtfertigt.

Pausen zur Reduktion von Toxizität: Effekt fraglich

HAART hat Nebenwirkungen. Kann man diese durch Therapiepausen einsparen? Obwohl erhöhte Transaminasen oder Lipide relativ schnell nach Absetzen der Therapie sinken (Hatano 2000, Wolf 2005), ist offen, ob dies das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen relevant zu senken vermag. In SMART war das Risiko kardiovaskulärer und metabolischer Komplikationen während der STIs sogar erhöht (siehe unten). Derzeit scheint es fraglich, dass mit einzelnen oder wiederholten Pausen so viel an HAART eingespart werden kann, dass sich dies günstig auf das kardiovaskuläre Risikoprofil auswirkt.

Was ist mit Lipodystrophie und mitochondrialer Toxizität? In mindestens zwei Studien wurde gezeigt, dass sich die mitochondriale DNA unter Therapiepausen regenerieren kann (Cote 2002, Mussini 2005), allerdings erst nach einigen Monaten. Eine weitere Studie fand dagegen keinen Effekt (Negredo 2006). Ob sich eine klinisch manifeste Lipodystrophie bessert, ist ebenfalls nicht bewiesen. Kurze Therapiepausen blieben ohne Effekte auf morphologische Veränderungen (Hatano 2000). Eine Substudie von SMART (siehe unten) zeigte einen moderaten Benefit auf das periphere Fett und auf die Lipide durch CD4-Zellgesteuerte Pausen (Visnegarwala 2007). Eine Rückbildung bei längeren Pausen scheint allerdings keineswegs sicher – wir haben eine Patientin, die in der Serokonversion therapiert wurde und nach eineinhalb Jahren einen „Buffalo Hump“ entwickelte. Dieser hat sich auch nach fast fünfjähriger Therapiepause nicht zurückgebildet.

Fazit: Mag es theoretisch begründbar sein, aus Sorge um die Langzeittoxizität von HAART eine Therapiepause zu unternehmen: die aktuelle Datenlage liefert dafür noch keine überzeugenden Argumente. Sie soll dennoch kurz dargestellt werden. Unterschieden wird dabei zwischen der strukturierten intermittierenden Therapie mit festen Intervallen und zwischen CD4-Zell-gesteuerten Pausen, in denen sich die Dauer der Pause nach der immunologischen Situation richtet.

Strukturierte intermittierende Therapie: in den ersten Tagen und Wochen nach Absetzen der HAART ist die Viruslast meistens noch sehr niedrig und das Resistenzrisiko vermutlich gering (Bonhoeffer 2000). Kann man dies nutzen und durch ultrakurze Therapiepausen Medikamente einsparen bzw. Kosten und Langzeittoxizitäten reduzieren? In zwei NIH-Pilotstudien nahmen Patienten ihre HAART sieben Tage, um sie dann jeweils für sieben Tage zu pausieren (Dybul 2001+2004). Nach 44-84 Wochen stiegen weder Viruslast, noch provirale DNA. Auch CD4-Zellen und HIV-spezifische Immunantwort blieben unverändert, dagegen sanken die Lipide (Dybul 2001). Einige der Patienten hatten allerdings mehrere Blips. Niemand weiß derzeit, ob dies langfristig nicht doch ein höheres Resistenzrisiko bedeutet. Größere Studien lassen auf sich warten, es ist verdächtig ruhig geworden um diesen Ansatz. Die Patienten der Pilotstudien waren zudem selektioniert, hatten einen guten Immunstatus und eine langjährige Virussuppression. Eine dreiarmige Studie aus Thailand hat jedenfalls schon negative Erfahrungen mit 7-on-7-off gemacht (Cardiello 2005). Bereits nach kurzer Zeit kam es bei 19 von 36 Patienten zu einem virologischen Therapieversagen. Die Ursache für dieses schlechte Ergebnis schien

vor allem daran zu liegen, dass die Patienten zum großen Teil mit NRTIs vorbehandelt worden waren. Im Klartext: Wenn die Nukes wackeln, ist eine solche On-off-Strategie sehr problematisch.

ART nur an Werktagen? In der FOTO-Studie („Five On, Two Off") wurde HAART von Montag bis Freitag eingenommen und am Wochenende pausiert (= 28 % Ersparnis). Die Patienten hatten zuvor mindestens drei Monate eine Viruslast unter der Nachweisgrenze. Nach 48 Wochen war die Viruslast nur bei einem der 17 NNRTI-Patienten angestiegen, allerdings bei 2/9 PI-Patienten (Cohen 2005). Es wurde spekuliert, dass die lange Halbwertszeit von Efavirenz (bei keinem Patienten unter Efavirenz stieg die Viruslast) für den Unterschied verantwortlich sein könnte.

Längere, feste Pausen waren in den meisten Studien ungünstig. In einer randomisierte NIH-Studie kam es im Pausen-Arm (ein Monat Pause, zwei Monate Therapie) signifikant häufiger zu virologischem Therapieversagen und Resistenzen gegen NNRTIs und gegen 3TC, weshalb die Studie vorzeitig gestoppt wurde (Dybul 2003). Auch in der SSITT-Studie (zwei Wochen Pause, zwei Monate Therapie) gab es einige Resistenzen (Yerli 2003), ebenso in einer italienischen Studie (Palmisano 2006), allerdings nicht in der französischen WINDOW-Studie (jeweils zwei Monate Pause und Therapie, Marchou 2006). Dennoch: es überwiegen die Studien, in denen sich starre Intervalle als resistenzanfällig erwiesen haben. Diese Strategie sollte vermieden werden.

CD4-gesteuerte Pausen: Von starren Intervallen ist eine CD4-gesteuerte, individualisierte Strategie zu unterscheiden. HAART wird bei guten CD4-Zellen unterbrochen, bis ein immunologischer Schwellenwert unterschritten ist und dann wieder begonnen. Viele nicht-randomisierte Studien mit unterschiedlichen Design und Patientenpopulationen kamen zu dem Ergebnis, dass dieser Ansatz sicher ist und ein erheblicher Teil der Medikamente eingespart werden kann (Maggiolo 2004, Skiest 2004, Fernandez 2005, Mussini 2005). Inzwischen gibt es einige randomisierte Studien, in denen CD4-gesteuerten Pausen mit einer kontinuierlich fortgeführten HAART verglichen werden (Tabelle 10.2).

Tabelle 10.2: Randomisierte Studien. Kontinuierliche Therapie versus CD4-gesteuerte Pausen

Quelle	n	BL-CD4	CD4-Restart	Wesentliche Resultate im Pausen-Arm gegen über kontinuierlicher Therapie
Ruiz 2007 TIBET	201	> 500 > 6 Mo	< 350 oder VL >100.000	Mehr Beschwerden durch ARS, mehr NNRTI-Resistenzen, sonst aber klinisch sicher (kein AIDS)
El Sadr 2006 SMART	5472	> 350	< 250	Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko niedrig, aber signifikant erhöht! siehe Tab. 10.3
Danel 2006 Trivacan	326	> 350	< 250	Morbidität signifikant erhöht (verdoppelt), aufgrund invasiver bakterieller Infektionen
Ananworanich 2006 Staccato	430	> 350	< 350	Klinisch sicher (etwas mehr NW im HAART-Arm, im Pausen-Arm mehr Candidosen), kein Hinweis für Resistenzen
Skiest 2006 ACTG 5170	167	> 350	< 250	Insgesamt sicher, Risiko nur bei niedrigem CD4-Nadir erhöht

ARS = Akutes retrovirales Syndrom. FU = Follow-up. BL = Baseline. NW = Nebenwirkungen.

Es wird deutlich, dass sich die Ergebnisse zum Teil beachtlich unterscheiden. Während TIBET, Staccato oder ACTG 5170 zu dem Resultat kamen, dass CD4-gesteuerte Pausen zumindest klinisch sicher sind, zogen zwei Studien, nämlich Trivacan und SMART, andere Schlussfolgerungen.

Insbesondere die Ergebnisse von SMART sorgten für Aufsehen. In dieser größten randomisierten HIV-Studie aller Zeiten waren die Schwellenwerte für die Therapiepause mindestens 350, für Wiederaufnahme 250 CD4-Zellen/µl. Die von der Pharmaindustrie unabhängige Studie war – was die Beteiligung angeht – weltweit extrem erfolgreich gewesen. 318 Zentren aus 33 Ländern hatten insgesamt 5.472 der geplanten 6.000 Patienten rekrutiert. Die Baseline-Daten beider Gruppen unterschieden sich angesichts der enormen Patientenzahlen erwartungsgemäß nicht.

Das Data Safety Monitoring Board kam im Januar 2006 zu dem Schluss, dass die Therapiepausen zu einem zu erhöhten Mortalitäts- und Morbiditäts-Risiko führen – in dem Pausenarm wurden während des Follow-Ups von 17 Monaten etwa doppelt so viele AIDS-Erkrankungen beobachtet. Dies galt sowohl für schwere OI als auch für Malignome. Zwar war das Risiko insgesamt niedrig, doch insgesamt wohl so eindeutig erhöht, dass man den weitreichenden Entschluss zum Abbruch fasste. Hinzu kam die überraschende Beobachtung, dass kardiovaskuläre Ereignisse im Pausen-Arm nicht (wie gehofft) seltener, sondern sogar häufiger waren (siehe Tabelle 10.3 und die SMART-Website: http://www.smart-trial.org/news.htm)

Für viele Experten hat SMART den Therapiepausen als Behandlungskonzept das Grab geschaufelt. Aber es bleiben Kritikpunkte. Manches aus SMART ist noch nicht ausgewertet, und man wird sich die Art der klinischen Ereignisse und die erkrankten Patienten noch genauer anschauen müssen. Auffällig war, dass das Erkrankungs-Risiko praktisch nur für jene Patienten erhöht war, die zum Zeitpunkt der Pause eine Viruslast unter der Nachweisgrenze gehabt hatten. Ein erhöhtes Risiko für AIDS oder Tod war dagegen weder mit Geschlecht, Rasse oder Baseline-CD4-Zellzahl assoziiert, auch der CD4-Nadir oder eine vorherige AIDS-Erkrankung (bestand bei 24 %) waren erstaunlicherweise nicht prädiktiv. Die AIDS-Erkrankungen und Todesfälle traten offenbar auch bei guten CD4-Zellen auf.

Tabelle 10.3. Ereignisse in SMART, jeweils auf 100 Patientenjahre (El Sadr 2006)

	Therapie-pausen	Kontrolle	Hazard Ratio**
Krankheitsprogression oder Tod	3,7 (120)	1,3 (47)	2,6 (1,9-3,7)*
Tod	1,5 (55)	0,8 (30)	1,8 (1,2-2,9)*
Kardiovaskuläre, renale, hepatische Ereignisse	1,8 (65)	1,1 (39)	1,7 (1,1-2,5)*
Grad IV Toxizität	5,0 (173)	4,2 (148)	1,2 (1,0-1,5)

*Signifikanter Unterschied **95 % Konfidenzintervall

Auffällig ist überdies die unterschiedliche Inzidenz klinischer Ereignisse im Vergleich zum Beispiel mit Staccato, einer mit 430 Patienten auch nicht eben kleinen Studie. Gemessen an den in SMART beobachteten AIDS/Todesraten hätten in Staccato mindestens 17 Fälle auftreten müssen – stattdessen gab es keinen einzigen. Die meisten Todesfälle in SMART in der Pausen-Gruppe waren zudem nicht auf AIDS-Erkrankungen zurückzuführen (nur 4 Fälle gegenüber 3 in der Kontrollgrup-

pe), sondern auf Krebserkrankungen, die normalerweise nicht mit der HIV-Infektion in Verbindung gebracht werden (11 versus 5), sowie auf kardiovaskuläre Ereignisse (7 versus 4). Auch Todesfälle mit unklarer Ursache waren in der Pausengruppe häufiger (15 versus 3). Hier bleiben viele Fragen offen. Welche Krebserkrankungen traten wie schnell während der Pause auf? Auch über die vermehrten kardiovaskulären, renalen und hepatischen Ereignisse in der Pausen-Gruppe kann nur spekuliert werden. Wieviele Patienten haben eine Pause gemacht, die dies eigentlich nicht hätten tun dürfen? Wieviele Patienten mit chronischer Hepatitis B haben während der Pause einen HBV-Rebound erlebt, wieviele Patienten mit früherer HIVAN haben renale Probleme entwickelt, bei wie vielen Patienten wurde während der Pause auch die Begleitmedikation (Statine?) gestoppt, was dann zu einem kardiovaskulären Ereignis führte?

Praktische Hinweise für Therapiepausen

- Wenn die ART keine Probleme macht, gibt es keinen Grund sie abzusetzen!
- Zur Rückbildung von Resistenzen oder aus immunologischen Überlegungen – also unter „strategischen" Gesichtspunkten – sind Pausen nicht sinnvoll.
- Ein positiver Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse oder Lipodystrophie ist nicht bewiesen, nach der SMART-Studie ist er eher fraglich.
- Der Patientenwunsch nach einer Pause sollte respektiert werden. Die Pause wird meist sowieso gemacht, ob der Arzt nun einverstanden ist oder nicht. Eine überwachte Pause ist besser als eine hinter dem Rücken des Behandlers.
- Vorher über klinische (retrovirales Syndrom, AIDS), immunologische (CD4-Abfall) und virologische (Resistenzen) Konsequenzen sprechen.
- Patienten müssen wissen, dass die Infektiösität steigt – auch nach langer Suppression ist die Viruslast nach 4-6 Wochen wieder auf dem alten Level.
- Vorsicht bei HBV-Koinfektion (Gefahr des Wiederaufflammens der Hepatitis)!
- CD4-Zellen (auch prozentual), Viruslast und Blutbild (Thrombozyten!) während der Pausen monatlich kontrollieren.
- Die Resistenzgefahr ist möglicherweise bei NNRTIs höher (robustere Regime wählen und NNRTIs möglichst einige Tage vorher absetzen – HWZ beachten).
- Patienten, die nach heutigen Maßstäben „zu früh" mit HAART begonnen haben, können wahrscheinlich relativ gefahrlos pausieren.
- Während Therapiepausen sind Resistenztests nicht sinnvoll, es wird meist der Wildtyp gemessen.
- Rechtzeitig nach einer Therapiepause wieder mit HAART anfangen!

Wichtig scheint, dass man über der Diskussion um SMART die Verhältnismäßigkeit nicht aus den Augen verliert. Das Risiko zu erkranken war insgesamt niedrig. Es ist daher aus unserer Sicht noch zu früh, das Konzept CD4-gesteuerter Therapiepausen ganz zu Grabe zu tragen. SMART zeigt zunächst einmal, dass Therapiepausen *in diesem Design* nicht günstig sind. Vielleicht müssen Patienten anders und besser überwacht, vielleicht sorgfältiger ausgewählt werden.

Literatur

1. Ananworanich J, Gayet-Ageron A, Le Braz M, et al. CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1: results of the Staccato randomised trial. Lancet 2006; 368: 459-65. http://amedeo.com/lit.php?id=16890832
2. Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, et al. Recurring thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with HIV infection. Clin Infect Dis 2003; 37:723-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12942407
3. Beatty G, Hunt P, Smith A, et al. A randomized pilot study comparing combination therapy plus enfuvirtide versus a treatment interruption followed by combination therapy plus enfuvirtide. Antivir Ther 2006; 11: 315-9. http://amedeo.com/lit.php?id=16759047
4. Benson CA, Vaida F, Havlir DV, et al. A randomized trial of treatment interruption before optimized antiretroviral therapy for persons with drug-resistant HIV: 48-week virologic results of ACTG A5086. J Infect Dis 2006; 194: 1309-18. http://amedeo.com/lit.php?id=17041858
5. Birk M, Svedhem V, Sonnerborg A. Kinetics of HIV-1 RNA and resistance-associated mutations after cessation of antiretroviral combination therapy. AIDS 2001, 15: 1359-68. http://amedeo.com/lit.php?id=11504957
6. Bloch MT, Smith DE, Quan D, et al. The role of hydroxyurea in enhancing the virologic control achieved through structured treatment interruption in primary HIV infection: final results from a randomized clinical trial (Pulse). J AIDS 2006; 42: 192-202. http://amedeo.com/lit.php?id=16688094
7. Bonhoeffer S, Rembiszewski M, Ortiz GM, Nixon DF. Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection. AIDS 2000, 14:2313-22. http://amedeo.com/lit.php?id=11089619
8. Cardiello PG, Hassink E, Ananworanich J, et al. A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. Clin Infect Dis 2005, 40:594-600. http://amedeo.com/lit.php?id=15712083
9. Chun TW, Davey RT Jr, Engel D, Lane HC, Fauci AS. Re-emergence of HIV after stopping therapy. Nature 1999, 401:874-5.
10. Chun TW, Davey RT Jr, Ostrowski M, et al. Relationship between pre-existing viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of HAART. Nat Med 2000, 6:757-761. http://amedeo.com/lit.php?id=10888923
11. Cohen C, Colson A, Morris A, et al. The FOTO study 48 week results: viral suppression can be maintained when antiretrovirals are taken five consecutive days on, and two days off each week. WePe12.4C10, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.
12. Colven R, Harrington RD, Spach DH, Cohen CJ, Hooton TM. Retroviral rebound syndrome after cessation of suppressive ART in three patients with chronic HIV infection. Ann Intern Med 2000, 133: 430-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10975960
13. Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. N Engl J Med 2002, 346:811-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11893792
14. Danel C, Moh R, Minga A, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. Lancet 2006; 367: 1981-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16782488
15. Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of HAART in patients with a history of sustained viral suppression. PNAS 1999, 96:15109-14. http://amedeo.com/lit.php?id=10611346
16. De Jong MD, de Boer RJ, de Wolf F, et al. Transient overshoot of HIV-1 viraemia after early discontinuation of antiretroviral treatment: role of target cell availability. AIDS 1997, 11:F79-84 http://amedeo.com/lit.php?id=9302437
17. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. N Engl J Med 2001, 344: 472-80. http://amedeo.com/lit.php?id=11172188
18. Delaugerre C, Valantin MA, Mouroux M, et al. Re-occurrence of HIV-1 drug mutations after treatment re-initiation following interruption in patients with multiple treatment failure. AIDS 2001, 15: 2189-91. http://amedeo.com/lit.php?id=11684940
19. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. AIDS 1999, 13: F123-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10630517
20. Dorman KS, Kaplan AH, Lange K, Sinsheimer JS. Mutation takes no vacation: can structured treatment interruptions increase the risk of drug-resistant HIV-1? J AIDS 2000, 25: 398-402. http://amedeo.com/lit.php?id=11141239
21. Dybul M, Chun TW, Yoder C, et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. PNAS 2001, 98: 15161-6. http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/26/15161
22. Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M, et al. Long-cycle structured intermittent versus continuous HAART for the treatment of chronic infection with HIV: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters. J Infect Dis 2003, 188:388-96. http://amedeo.com/lit.php?id=12870120
23. Dybul M, Nies-Kraske E, Dewar R, et al. A proof-of-concept study of short-cycle intermittent antiretroviral therapy with a once-daily regimen of didanosine, lamivudine, and efavirenz for the treatment of chronic HIV infection. J Infect Dis 2004, 189:1974-82. http://amedeo.com/lit.php?id=15143462
24. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med 2006; 355: 2283-96. http://amedeo.com/lit.php?id=17135583
25. Fagard C, Bandelier CY, Ananworanich J, et ak. Biphasic decline of CD4 cell count during scheduled treatment interruptions. AIDS 2005, 19:439-41.
26. Fernandez Guerrero ML, Rivas P, et al. Long-term follow-up of asymptomatic HIV-infected patients who discontinued antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2005, 41:390-4. http://amedeo.com/lit.php?id=16007538
27. Foli A, Maserati R, Barasolo G, et al. Strategies to decrease viral load rebound, and prevent loss of CD4 and onset of resistance during structured treatment interruptions. Antivir Ther 2004, 9:123-32. http://amedeo.com/lit.php?id=15040544
28. Garcia F, Plana M, Arnedo M, et al. Effect of mycophenolate mofetil on immune response and plasma and lymphatic tissue viral load during and after interruption of HAART for patients with chronic HIV infection: a randomized pilot study. J AIDS 2004, 36:823-830. http://amedeo.com/lit.php?id=15213566
29. Garcia F, Plana M, Ortiz GM, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. AIDS 2001, 15: F29-40. http://amedeo.com/lit.php?id=11416735
30. Garcia F, Plana M, Vidal C, et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. AIDS 1999, 13: F79-86 http://amedeo.com/lit.php?id=10449278
31. Ghosn J, Wirden M, Ktorza N, et al. No benefit of a structured treatment interruption based on genotypic resistance in heavily pretreated HIV-infected patients. AIDS 2005, 19:1643-7. http://amedeo.com/lit.php?id=16184034
32. Halfon P, Penaranda G, Khiri H, Xerridat B. Long-term persistence of HIV with drug resistance after CD4 cell count-guided structured treatment interruption. AIDS 2005, 19:1713-4.
33. Harrigan PR, Whaley M, Montaner JS. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. AIDS 1999, 13: F59-62. http://amedeo.com/lit.php?id=10371167
34. Haslett PA, Nixon DF, Shen Z, et al. Strong HIV-specific CD4+ T cell responses in a cohort of chronically infected patients are associated with interruptions in anti-HIV chemotherapy. J Infect Dis 2000, 181: 1264-72. http://amedeo.com/lit.php?id=10751137
35. Hatano H, Miller KD, Yoder CP, et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of HAART. AIDS 2000, 14: 1935-42. http://amedeo.com/lit.php?id=10997397
36. Hatano H, Vogel S, Yoder C, et al. Pre-HAART HIV burden approximates post-HAART viral levels following interruption of therapy in patients with sustained viral suppression. AIDS 2000, 14: 1357-63. http://amedeo.com/lit.php?id=10930150

37. Henry K, Katzenstein D, Cherng DW, et al. A pilot study evaluating time to CD4 T-cell count <350 cells/mm(3) after treatment interruption following antiretroviral therapy +/- interleukin 2: results of ACTG A5102. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 42: 140-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16760795

38. Ho DD, Zhang L. HIV-1 rebound after anti-retroviral therapy. Nat Med 2000, 6:736-737. http://amedeo.com/lit.php?id=11919491

39. Imamichi H, Crandall KA, Natarajan V, et al. HIV type 1 quasi species that rebound after discontinuation of HAART are similar to the viral quasi species present before initiation of therapy. J Infect Dis 2001, 183: 36-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11106537

40. Izopet J, Massip P, Souryis C, et al. Shift in HIV resistance genotype after treatment interruption and short-term antiviral effect following a new salvage regimen. AIDS 2000, 14: 2247-55. http://amedeo.com/lit.php?id=11089612

41. Jacobson JM, Pat Bucy R, Spritzler J, et al. Evidence that intermittent structured treatment interruption, but not immunization with ALVAC-HIV vCP1452, promotes host control of HIV replication: the results of AIDS Clinical Trials Group 5068. J Infect Dis 2006; 194: 623-32. http://amedeo.com/lit.php?id=16897661

42. Katlama C, Dominguez S, Gourlain K, et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). AIDS 2004, 18:217-26. http://amedeo.com/lit.php?id=15075539

43. Kilby JM, Bucy RP, Mildvan D, et al. A randomized, partially blinded phase 2 trial of antiretroviral therapy, HIV-specific immunizations, and interleukin-2 cycles to promote efficient control of viral replication (ACTG A5024). JID 2006; 194:1672-6. http://amedeo.com/lit.php?id=17109338

44. Lawrence J, Hullsiek KH, Thackeray LM, et al. Disadvantages of structured treatment interruption persist in patients with multidrug-resistant HIV-1: final results of the CPCRA 064 study. J AIDS 2006; 43: 169-78. http://amedeo.com/lit.php?id=16951642

45. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. NEJM 2003; 349: 837-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12944569

46. Lisziewicz J, Rosenberg E; Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. NEJM 1999, 340:1683-4.

47. Lori F, Lewis MG, Xu J, et al. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. Science 2000, 290:1591-3. http://amedeo.com/lit.php?id=11090360

48. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. AIDS 2004, 18:439-46. http://amedeo.com/lit.php?id=15090796

49. Marchou B, Tangre P, Charreau I, et al. Structured treatment interruptions in HIV-infected patients with high CD4 cell counts and virologic suppression: results of a prospective, randomized, open-label trial (Window - ANRS 106). Abstract 104, 13th CROI 2006, Denver.

50. Martinez-Picado J, Morales-Lopetegi K, Wrin T, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. AIDS 2002, 16:895-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11919491

51. Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. AIDS 2000, 14: 2857-67 http://amedeo.com/lit.php?id=11153667

52. Molina-Pinelo S, Vivancos J, De Felipe B, et al. Thymic volume predicts CD4 T-cell decline in HIV-infected adults under prolonged treatment interruption. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 42: 203-6. http://amedeo.com/lit.php?id=16760798

53. Mussini C, Bedini A, Borghi V, et al. CD4 cell-monitored treatment interruption in patients with a CD4 cell count > 500 x 106 cells/l. AIDS 2005, 19:287-94. http://amedeo.com/lit.php?id=15718839

54. Mussini C, Pinti M, Bugarini R, et al. Effect of treatment interruption monitored by CD4 cell count on mitochondrial DNA content in HIV-infected patients: a prospective study. AIDS 2005, 19:1627-1633. http://amedeo.com/lit.php?id=16184032

55. Negredo E, Rodriguez-Santiago B, Puig J, et al. Effect of prolonged interruption of ART on mitochondrial toxicity. Abstract 758, 13th CROI 2006, Denver.

56. Neumann AU, Tubiana R, Calvez V, et al. HIV-1 rebound during interruption of HAART has no deleterious effect on reinitiated treatment. AIDS 1999, 13: 677-83. http://amedeo.com/lit.php?id=10397562

57. Ortiz GM, Nixon DF, Trkola A, et al. HIV-1-specific immune responses in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of HAART. J Clin Invest 1999, 140, R: 13-18. http://amedeo.com/lit.php?id=10491418

58. Oxenius A, Price DA, Gunthard HF, et al. Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. PNAS 2002, 99:13747-52. http://amedeo.com/lit.php?id=12370434

59. Palmisano L, Giuliano M, Bucciardini R, et al. Final results of a randomized, controlled trial of structured treatment interruptions vs continuous HAART in chronic HIV-infected subjects with persistent suppression of viral replication. Abstract 103, 13th CROI 2006, Denver.

60. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, et al. Role of structured treatment interruption before a five-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. J Infect Dis 2003, 188:977-985. http://amedeo.com/lit.php?id=14513417

61. Ruiz L, Paredes R, Gomez G, et al. Antiretroviral therapy interruption guided by CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA levels in chronically HIV-1-infected patients. AIDS 2007; 21: 169-78. http://amedeo.com/lit.php?id=17197807

62. Schweighardt B, Ortiz GM, Grant RM, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 variants in patients undergoing structured treatment interruptions. AIDS 2002, 16:2342-2344. http://amedeo.com/lit.php?id=12441810

63. Sellier P, Clevenbergh P, Mazeron MC, et al. Fatal interruption of a 3TC-containing regimen in a HIV-infected patient due to re-activation of chronic hepatitis B virus infection. Scand J Infect Dis 2004, 36:533-5.

64. Skiest D, Havlir D, Coombs R, et al. Predictors of HIV disease progression in patients who stop ART with CD4 counts >350/mm3. Abstract 101, 13th CROI 2006, Denver.

65. Skiest DJ, Morrow P, Allen B, et al. It is safe to stop antiretroviral therapy in patients with preantiretroviral CD4 cell counts >250 cells/microL. J AIDS 2004, 37:1351-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15483464

66. Taffe P, Rickenbach M, Hirschel B, et al. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study. AIDS 2002, 16: 747-55. http://amedeo.com/lit.php?id=11964531

67. Tebas P, Henry K, Mondy K, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in HIV-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. J Infect Dis 2002, 186:851-4. http://amedeo.com/lit.php?id=12198623

68. Touloumi G, Pantazis N, Antoniou A, Stirnadel HA, Walker SA, Porter K. Highly active antiretroviral therapy interruption: predictors and virological and immunologic consequences. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 42: 554-61. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16868497

69. Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Psychological impact of structured treatment interruptions in patients with prolonged undetectable HIV-1 viral loads. AIDS 2001, 15: 1904-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11579263

70. Ulmer A, Muller M, Bertisch-Mollenhoff B, Frietsch B. Low dose prednisolone reduces CD4+ T cell loss in therapy-naive HIV-patients without antiretroviral therapy. Eur J Med Res 2005, 10:105-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15851376

71. Visnegarwala F, Grund B, Thomas A, et al. The effects of intermittent, CD4-guided ART on peripheral limb fat and metabolic parameters: the SMART body composition substudy. Abstract 803, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29260.htm

72. Walter H, Low P, Harrer T, et al. No evidence for persistence of multidrug-resistant viral strains after a 7-month treatment interruption in an HIV-1-Infected Individual. J AIDS 2002, 31:137-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12394791

73. Wit FW, Blanckenberg DH, Brinkman K, et al. Safety of long-term interruption of successful antiretroviral therapy: the ATHENA cohort study. AIDS 2005, 19:345-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15718848

74. Wolf E, Hoffmann C, Procaccianti M, et al. Long-term consequences of treatment interruptions in chronically HIV-1-infected patients. Eur J Med Res 2005, 10:56-62. http://amedeo.com/lit.php?id=15817423

75. Yerly S, Fagard C, Gunthard HF, et al. Drug resistance mutations during structured treatment interruptions. Antivir Ther 2003, 8:411-5.

76. Zeller V, Charlois C, Duvivier C, et al. Pseudo-primary infection syndrome following discontinuation of antiretroviral therapy. Antivir Ther 2001, 6: 191-3. http://amedeo.com/lit.php?id=11808754

11. Monitoring

Christian Hoffmann

Was sollte bei HIV-Patienten im Labor routinemäßig kontrolliert werden? Was kann man an Werten erwarten? Im Folgenden werden Viruslast, CD4-Zellen, Routinechecks und Plasmaspiegel kurz besprochen. Zum Thema der Resistenzbestimmung siehe *Resistenzen*, Seite 309. Zur Erstvorstellung, bei der umfangreichere Untersuchungen sinnvoll sind, siehe ebenfalls das entsprechende Kapitel.

Viruslast

Die Viruslast, oft auch als „Virusload“ oder „Viral load“ bezeichnet, gibt die Virusmenge im Blut an. Neben der CD4-Zellzahl ist die Viruslast in den letzten Jahren zu dem wichtigsten Surrogatmarker der HIV-Infektion geworden (Hughes 1997, Mellors 1997, Lyles 2000, Ghani 2001, Phillips 2004). Sie liefert wertvolle Hinweise dafür, wie hoch das Risiko einer Krankheitsprogression ist, ob eine antiretrovirale Therapie notwendig ist und ist gleichzeitig der entscheidende Wert für die Frage, ob eine Therapie erfolgreich ist. Die früher häufig verwendeten Surrogatmarker wie p24, Neopterin oder $ß_2$-Mikroglobulin sind seitdem überflüssig geworden. Auf sie kann verzichtet werden, da sie keine zusätzliche Information liefern.

Gemessen wird bei der Viruslast die Menge der HIV-RNA (Erbsubstanz des Virus), die direkt mit der Anzahl der Viren korreliert. Sie wird in Viruskopien/ml (andere Bezeichnung: Genomäquivalente) angegeben. Diese ist entweder eine natürliche, ganze Zahl oder eine logarithmische Zahl. Von einer oder mehreren „Logstufen“ ist die Rede, wenn sich die Viruslast um eine oder mehrere Zehnerpotenzen verändert.

Kopienzahl	Log_{10}
10	1,0
50	1,7
100	2,0
500	2,7
1000	3,0
10000	4,0
50000	4,7
100000	5,0
1000000	6,0

Bewertung

Je höher die Viruslast, desto größer ist das Risiko, dass die CD4-Zellen abfallen und es zu einer Krankheitsprogression bzw. AIDS-Erkrankungen kommt (Mellors 1997, Lyles 2000, Phillips 2004). Eine Viruslast von über 100.000 Kopien/ml (gelegentlich auch schon ab über 50.000 Kopien/ml) bzw. 5,0 log wird im Allgemeinen als hoch eingestuft. Eine Viruslast von unter 10.000 Kopien/ml (gelegentlich auch unter 5.000 Kopien/ml) gilt als niedrig. Die Grenzen sind dabei jedoch fließend. Sie können nur grobe Richtwerte liefern.

Individuell kann sich die Höhe der Plasmavirämie sehr unterschiedlich auf den Immunstatus auswirken. Es gibt Patienten, bei denen die CD4-Zellen auch trotz hoher Viruslast relativ lange stabil bleiben, während bei anderen Patienten trotz vermeintlich eher niedriger Viruslast ein schneller Abfall zu beobachten ist. Wahrscheinlich ist die Viruslast bei Frauen insgesamt etwas niedriger als bei Männern. In einer Metaanalyse lag der Unterschied bei 41 % bzw. 0,23 log (95 % Konfidenzintervall 0,16-0,31 log) (Napravnik 2002). Der Grund dafür ist unklar. Ob sich dieses Phänomen auf die Therapieindikation auswirken soll, wird ebenfalls noch diskutiert.

Die Methoden

Es werden derzeit drei Methoden bzw. Assays verwendet: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), Branched DNA (b-DNA) und gelegentlich noch Nucleic Acid Sequence-Based Amplification (NASBA). Diese Methoden unterscheiden sich sowohl hinsichtlich der Nachweisgrenzen als auch des linearen Bereichs, innerhalb dessen eine Messung zuverlässig bzw. reproduzierbar ist (siehe auch die Tabelle unten). Bei allen Methoden muss die winzige Menge viraler RNA zunächst vervielfältigt werden, um überhaupt etwas messen zu können. Bei PCR und NASBA wird die virale RNA über mehrere enzymatische Schritte umgewandelt und so in messbare Mengen vervielfältigt. Bei der b-DNA ist kein enzymatischer Schritt notwendig – die Signalverstärkung geschieht über die Bindung verzweigter DNA-Fragmente an die virale RNA. Das aktuelle Verfahren der PCR basiert auf einer Real-Time-Detektion (TaqMan-PCR, Roche) und besitzt einen linearen Messbereich von 40–10.000.000 RNA-Kopienb/ml. Dadurch erübrigt sich die ultrasensitive Methode, die bei früheren PCR-Versionen (zum Beispiel Cobas Amplicor) notwendig war.

Zwar ist die Intra-Assay-Varianz für alle drei Methoden gut und verspricht reproduzierbare Werte, doch sollten die messbedingten Schwankungen berücksichtigt werden. So gelten Veränderungen von weniger als 0,5 Logstufen als nicht signifikant. Dies bedeutet, dass ein Abfall von zum Beispiel 4,3 auf 3,9 log (entspricht ca. 20.000 auf 8.000 Viruskopien/ml) nicht wirklich einen Abfall der Viruslast anzeigt. Das Gleiche gilt auch für einen Anstieg. Änderungen um fast das Dreifache sind damit nicht relevant! Auf diesen Umstand sollten die Patienten, die sich durch die Bekanntgabe bloßer Zahlen häufig unnötig ängstigen oder auch falsch euphorisiert werden, hingewiesen werden.

Zwischen den Ergebnissen der drei Messmethoden können erhebliche Unterschiede liegen (Coste 1996). Es ist daher ungünstig, wenn die Methode gewechselt wird. Die Werte der b-DNA sind oft um den Faktor 2 niedriger als die PCR-Werte. Außerdem werden bestimmte Subtypen durch die Verfahren unterschiedlich gut detektiert (Parekh 1999) – insbesondere bei Patienten aus Afrika und Asien mit Non-B-Subtypen sollte man wachsam sein, wenn zum Beispiel eine Viruslast bei Erstbestimmung unverhältnismäßig niedrig erscheint. Hier kann dann ausnahmsweise der Wechsel der Methode sinnvoll sein. Allerdings sind neuere Versionen durch verbesserte Primer besser in der Lage, auch ungewöhnliche HIV-Subtypen sensitiv zu messen. Zu beachten ist auch, dass alle Messmethoden einen linearen Bereich haben, außerhalb dessen eine genaue Zahlenangabe nicht möglich ist.

Es gilt die Regel: eine Methode, ein Labor! Das Labor sollte außerdem Erfahrung haben bzw. eine ausreichend große Zahl von Messungen machen. Wichtig ist auch

die möglichst rasche Messung bzw. die korrekte Aufarbeitung und Versendung des abzentrifugierten Plasmas (dazu vorher Labor kontaktieren).

Tabelle 11.1: Messmethode, linearer Bereich und Nachweisgrenze sollten für den Kliniker auf jedem Befundbogen eindeutig angegeben sein.

Firmen	Roche/Abbott	Bayer Siemens	Organon
Methode	RT-PCR	b-Dann	Nuclisens HIV-1 QT
Linearer Messbereich	40 – 10.000.000	75 – 500.000	40 – 10.000.000
Vergleichbarkeit	Werte evtl. höher als b-DNA	Werte evtl. niedriger der PCR-Werte	Werte in etwa wie PCR
Vorteile	Hohe Spezifität, evtl. weniger falsch positive Werte als bei der b-DNA (Subtypen A-F)	Bei allen Subtypen (A-G) gleich gut, technisch relativ einfach	Bei allen Subtypen (A-G) gleich gut, großer linearer Bereich

Einflussfaktoren

Neben den methodisch bedingten Schwankungen gibt es eine ganze Reihe von Einflussfaktoren, die die Höhe der Viruslast zusätzlich beeinflussen können. Hierzu zählen zum Beispiel Impfungen und interkurrente Infekte. Während manifester opportunistischer Infektionen ist die Viruslast oft besonders hoch. In einer Studie zeigte sich bei aktiver Tuberkulose eine Erhöhung um das 5- bis 160-fache (Goletti 1996). Auch während einer Lues kann die Viruslast deutlich ansteigen (Buchacz 2004). In diesen Situationen macht die Bestimmung wenig Sinn. Nach Impfungen gegen Influenza (O'Brien 1995) oder Pneumokokken (Farber 1996), aber auch bei anderen Vakzinen kann die Viruslast ebenfalls vorübergehend erhöht sein (Kolber 2002). Da der Peak eine bis drei Wochen nach der Impfung liegt, sollten Routine-Viruslastmessungen bis zu vier Wochen nach einer Impfung vermieden werden. Zu beachten ist, dass nicht jeder Anstieg ein virologisches Therapieversagen und Resistenzen anzeigen muss. Vorübergehende, leichte Anstiege im Sinne so genannter Blips haben meist keine Bedeutung (siehe Kapitel *Therapieziele,* Seite 159). Nicht zuletzt sollte man immer auch an eine mögliche Verwechslung der Proben denken. Ungewöhnliche, unplausible Werte sollten zuerst mit dem Labor besprochen werden und anschließend, wenn dort keine Ursache sichtbar wird, kontrolliert werden – wo Menschen arbeiten, passieren Fehler.

Viruskinetik unter HAART

Die Einführung der Viruslast 1996-1997 hat die HIV-Therapie grundlegend verändert. Seit den bahnbrechenden Arbeiten der Arbeitsgruppe um David Ho weiß man, dass die HIV-Infektion eine hohe Dynamik besitzt (Ho 1995, Perelson 1996). Wie dynamisch der Prozess aus Virusproduktion und Elimination ist, lässt sich leicht an der Viruslast unter antiretroviraler Therapie erkennen. Die Konzentration von HIV-1 im Plasma ist nach zwei Wochen meist schon um 99 % reduziert (Perelson 1997). In einer großen Kohorte lagen 84 % der Patienten nach vier Wochen bereits unter 1.000 Kopien/ml. Der Abfall folgt einer biphasischen Kinetik. In der ersten Phase in den ersten drei bis sechs Wochen ist ein sehr rascher Abfall zu beobachten, an

den sich eine längere Phase anschließt, in der die Viruslast nur noch allmählich sinkt (Wu 1999).

Je höher die Viruslast zum Therapiebeginn, desto länger dauert es, bis sie unter der Nachweisgrenze ist. In einer Studie lag die Spannbreite zwischen 15 Tagen bei einer Baseline-Viruslast von 1.000 gegenüber 113 Tagen bei 1 Million Viruskopien/ml (Rizzardi 2000). Ein typischer Abfall der Viruslast bei anfänglich hoher Viruslast (fast 4 Mio. Kopien/ml) ist in der folgenden Grafik dargestellt.

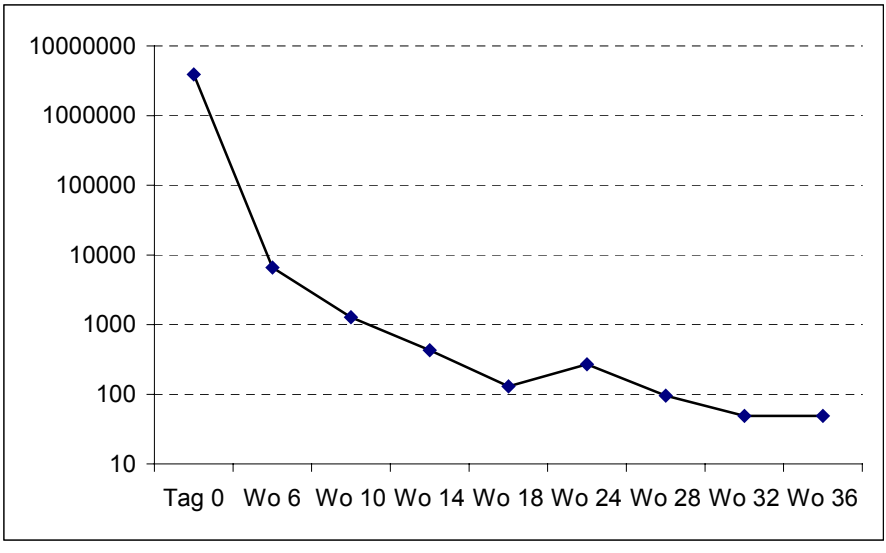


Abbildung 1: Typischer, biphasischer Abfall der Viruslast unter HAART. Initial bestand eine hohe Viruslast, und erst zur Woche 32 lag die Viruslast erstmals unter 50 Kopien. Man beachte den kurzfristigen Anstieg zur Woche 24, der möglicherweise auf methodisch bedingte Schwankungen zurückzuführen war. Die HAART wurde nicht verändert.

Zahlreiche Studien haben sich überdies mit der Frage beschäftigt, ob sich ein dauerhafter Therapieerfolg schon früh ablesen lässt (Demeter 2001, Kitchen 2001, Lepri 2001, Thiabaut 2000). In einer Studie an 124 Patienten war ein Abfall um weniger als 0,72 Logstufen nach einer Woche in mehr als 99 % der Patienten prädiktiv für ein virologisches Therapieversagen (Polis 2001). Klinisch-praktische Relevanz hat dies indes eher wenig. Aus unserer Sicht macht es keinen Sinn, die Viruslast schon nach einer oder zwei Wochen zu messen.

Wir messen die Viruslast in den ersten Monaten in der Regel etwa alle vier Wochen, bis sie – wichtigstes Ziel! – unter die Nachweisgrenze gesunken ist. Danach ist eine Messung alle drei Monate sinnvoll. Bei Wiederanstieg sind natürlich auch kurzfristige Kontrollen notwendig. Man sollte sich dabei nicht von Krankenkassen unter Druck setzen lassen, deren Sachbearbeiter sich bisweilen auf die Argumentation zurückziehen, Viruslastmessungen seien nur quartalsweise sinnvoll.

Die Viruslast sollte bei einer Ersttherapie nach einem Monat mindestens unter 5.000 Kopien/ml liegen. Ein Wert darüber ist prädiktiv dafür, dass es auch später nicht gelingt, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken (Maggiolo 2000).

Die Viruslast kann auch in anderen Körperflüssigkeiten als Blut oder Plasma (zum Beispiel Liquor, Vaginal- oder Spermaflüssigkeit) einigermaßen zuverlässig gemessen werden. Dies ist allerdings eher von wissenschaftlichem Interesse und keine Methode für die Routine.

Praktische Tips im Umgang mit der Viruslast (siehe auch Kapitel Therapieziele)

- Möglichst bei einer Messmethode bleiben
- Möglichst bei einem erfahrenen Labor bleiben, keine „home-brewed Assays"
- Methodisch bedingte Messschwankungen (bis zu einer halben Logstufe) berücksichtigen und dem Patienten erklären!
- Unter einer neuen HAART die Viruslast zunächst alle 4 Wochen messen, bis die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt
- Viruslast dann seltener messen – unter stabiler HAART reichen alle 3 Monate
- Ohne HAART genügen ebenfalls meistens Messungen alle drei Monate
- Nicht kurz nach Impfungen oder bei interkurrenten Infekten messen
- Unplausible Werte nach 2-4 Wochen kontrollieren, an die Subtypen-Unterschiede denken (hier kann ein Wechsel der Methode sinnvoll sein)

CD4-Zellen

CD4-Zellen sind T-Lymphozyten, die den Oberflächenrezeptor CD4 besitzen (siehe *Grundlagen*, Seite 27). Diese Lymphozyten-Subpopulation wird auch als „Helfer-Zellen", mitunter auch als T-Helfer-Zellen bezeichnet. Die Messung der CD4-Zellen ist neben der Viruslast der wichtigste Parameter bzw. Surrogatmarker in der HIV-Medizin. Sie erlaubt sehr zuverlässig eine Einschätzung des individuellen Risikos, an AIDS zu erkranken. Einen HIV-Patienten ohne CD4-Zellzahlen in den letzten sechs Monaten „darf es nicht geben"! Als grobe Richtwerte gelten zwei Werte: Oberhalb von 400-500 CD4-Zellen/µl sind schwere AIDS-Erkrankungen extrem selten. Unterhalb von 200 CD4-Zellen/µl steigt mit zunehmender Dauer der Immunsuppression das Risiko für AIDS-Erkrankungen deutlich an. Die meisten AIDS-Erkrankungen treten allerdings erst unter 100 CD4-Zellen/µl auf.

Bei der Bestimmung der CD4-Zellen (meist mittels Flowzytometrie, relativ teuer und zwischen 100-150 Euro pro Messung) sind einige Dinge zu beachten. So sollte das Blut relativ frisch abgenommen und nicht älter als 18 Stunden sein. Je nach Labor liegen die Untergrenzen der Normalwerte zwischen 400 und 500 Zellen/µl. Wie bei der Viruslast gilt auch bei dem CD4-Zellen: Man sollte immer bei einem Labor (mit Erfahrung) bleiben. Je höher die Werte, desto größer sind die Schwankungen. Abweichungen von 50-100 CD4-Zellen/µl sind ohne weiteres möglich. In einer Studie lagen die 95 % Konfidenzintervalle bei einem echten Wert von 500/µl zwischen 297 und 841/µl. Bei 200 CD4-Zellen/µl lag das 95 % Konfidenzintervall zwischen 118 und 337/µl (Hoover 1993).

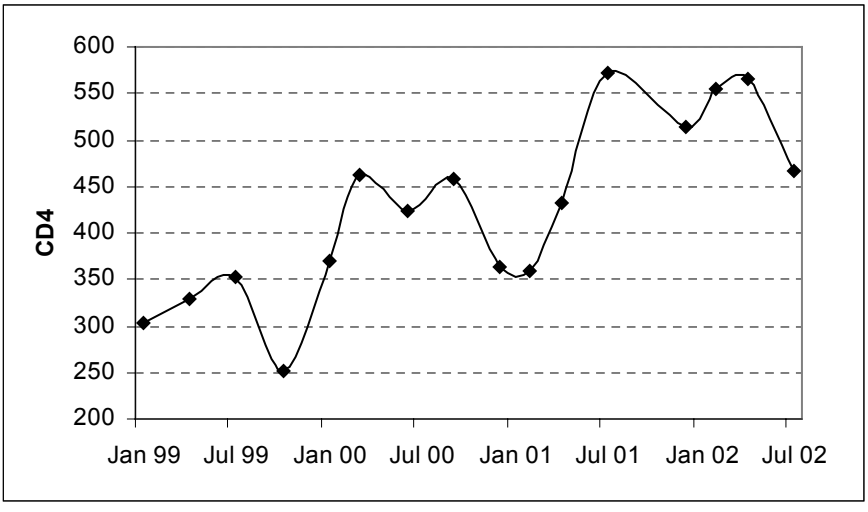


Abbildung 2: Beispiel für Schwankungen der absoluten CD4-Zellen/µl im Verlauf von vier Jahren. Die Viruslast lag kontinuierlich unter 50 Kopien/ml, die HAART blieb konstant.

Die CD4-Zellen sollten nur bei sehr unplausiblen Werten wiederholt gemessen werden. Sofern die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt, braucht man sich auch von größeren Abfällen der CD4-Zellen nicht irritieren zu lassen. Hier bietet sich meist auch ein Blick auf die relativen Werte (CD4-Prozente) sowie die CD4/CD8-ratio (Verhältnis von CD4-Zellen zu CD8-Zellen) an, die meist robuster bzw. weniger störanfällig sind. Als grober Anhaltspunkt kann gelten: Bei über 500 CD4-Zellen/µl sind Werte über 29 % zu erwarten, bei unter 200 CD4-Zellen/µl unter 14 %. Auch die Normalwerte für relative Werte und die Ratio sind je nach Labor unterschiedlich definiert. Wenn erhebliche Diskrepanzen zwischen absoluten und relativen CD4-Zellen bestehen, sollte man mit Therapieentscheidungen vorsichtig sein – lieber einmal mehr kontrollieren! Auch sollte das übrige Differentialblutbild genau analysiert werden: Liegt eine Leukopenie oder eine Leukozytose vor?

Behandler vergessen heute oft, dass die Mitteilung der CD4-Zellen für viele Patienten noch immer von existentieller Bedeutung ist. Der Gang zum Arzt und das Gespräch über die Werte wird von vielen Patienten als sehr belastend („schlimmer als Zeugnisse“) empfunden. Die unreflektierte Mitteilung vermeintlich schlechter Werte kann zu einer reaktiven Depression führen. Es ist daher sehr wichtig, von Anfang an den Patienten über die physiologischen und methodenbedingten Schwankungen der Werte zu informieren. Ein Abfall von 1.200 auf 900 Zellen/µl ist meist ohne Bedeutung! Für viele Patienten ist die Mitteilung einer solchen Entwicklung dagegen eine Katastrophe.

Auch bei „Ausreißern“ nach oben sollte auf die Euphoriebremse getreten werden. Man spart so langfristig nicht nur Zeit bzw. Diskussionen – den Patienten erspart es ein Wechselbad der Gefühle. Die Mitteilung von Werten durch nichtärztliches Personal (ohne fundierte HIV-Kenntnisse) halten wir grundsätzlich für problematisch.

Sind erst einmal Normwerte und eine ausreichende Virussuppression erreicht, reichen unserer Meinung nach auch halbjährliche Bestimmungen aus. Die Wahr-

scheinlichkeit, dass die CD4-Zellen dann noch auf Bereiche unter 350/µl sinken, ist extrem gering (Phillips 2003). Die Patienten, die gelegentlich noch auf einer häufigeren Kontrolle des Immunstatus bestehen, kann man meist mit dem Hinweis beruhigen, dass mit den CD4-Zellen im Grunde nichts Schlechtes passieren kann, solange HIV unterdrückt bleibt.

Einflussfaktoren

Neben den laborbedingten Schwankungen gibt es eine Reihe weiterer Einflussfaktoren. Dazu zählen interkurrente Infekte, Leukopenien unterschiedlicher Genese und Steroide bzw. jegliche immunsuppressive Therapie. Auch extreme Anstrengungen (Marathon-Lauf!), chirurgische Eingriffe oder eine Schwangerschaft führen zu niedrigeren Werten. Sogar die Tageszeit kann eine Rolle spielen. Seit 1990 weiß man, dass die CD4-Zellen mittags niedrig, abends gegen 20 Uhr am höchsten sind (Malone 1990). Psychischer Stress spielt, wie von vielen Patienten oft angenommen, dagegen kaum oder allenfalls eine geringe Rolle.

Kinetik der CD4-Zellen unter HAART

Der Anstieg der CD4-Zellen verläuft wie auch bei der Viruslast biphasisch (Renaud 1999, Le Moing 2002) mit einem raschen Anstieg in den ersten drei bis vier Monaten und deutlich geringeren CD4-Gewinnen danach. In einer Untersuchung an fast 1.000 Patienten stiegen die CD4-Zellen während der ersten 3 Monate monatlich um 21/µl. In den folgenden 21 Monaten waren es nur noch 5,5 CD4-Zellen/µl pro Monat (Le Moing 2002). Der anfänglich rasche Anstieg der CD4-Zellen ist möglicherweise durch eine Umverteilung bedingt. Ihm schließt sich eine Neuproduktion naiver T-Zellen an (Pakker 1998). Eventuell spielt anfangs auch eine verminderte Apoptose eine Rolle (Roger 2002).

Ob sich das Immunsystem auch nach langer Zeit der Viruslastsuppression kontinuierlich weiter restauriert oder ob möglicherweise nach drei oder vier Jahren ein Plateau erreicht wird, über das hinaus es keinen weiteren Anstieg gibt, wird kontrovers diskutiert (Smith 2004, Viard 2004).

Eine Reihe von Faktoren kann das Ausmaß der Immunrekonstitution unter HAART beeinflussen. Wichtig ist hier das Ausmaß der Virussuppression – je niedriger die Viruslast, desto besser ist der Effekt (Le Moing 2002). Auch ist der absolute Anstieg umso höher, je höher die CD4-Zellen zu HAART-Beginn sind (Kaufmann 2000). Insbesondere die bei Therapiebeginn noch vorhandenen naiven T-Zellen sind dabei ein Faktor, der die langfristige Immunrekonstitution mitbestimmt (Notermans 1999). Wichtig ist außerdem das Lebensalter (Grabar 2004). Je größer der Thymus und je aktiver die Thymopoese, desto deutlicher ist der Anstieg (Kolte 2002) – aufgrund der häufig im Alter beobachteten Thymusdegeneration steigen die CD4-Zellen bei älteren Menschen nicht so wie bei jüngeren Patienten (Viard 2001). Allerdings haben wir auch schon 20jährige Patienten mit einer sehr schlechten CD4-Restauration gesehen – und umgekehrt 60jährige Patienten mit sehr guten, überdurchschnittlichen CD4-Zellanstiegen. Die Regenerationsfähigkeit des menschlichen Immunsystems ist individuell sehr unterschiedlich, und bis heute gibt es keine Methode, diese Kapazität verlässlich vorherzusagen.

Wahrscheinlich gibt es antiretrovirale Therapien wie zum Beispiel die Kombination aus DDI+Tenofovir, bei denen die Immunrekonstitution weniger gut ist als bei an-

deren. Diese Kombination sollte vermieden werden. Auch immunsuppressive Begleitmedikationen müssen beachtet werden (siehe hierzu auch *Therapieprinzipien*, Seite 159).

Über die Bestimmung der CD4-Zellen bzw. Lymphozytensubpopulationen hinaus gibt es eine ganze Reihe von weiterführenden Untersuchungen, mit denen die qualitative bzw. funktionelle Kapazität des Immunsystems gegenüber spezifischen Antigenen detaillierter getestet werden kann (Gorochov 1998, Lederman 2001, Lange 2002, Review in Telenti 2002). Diese meist recht aufwendigen Methoden sind jedoch in der Routine-Diagnostik derzeit nicht notwendig, ihr Nutzen noch fraglich. Sie könnten allerdings eines Tages helfen, den individuellen Zustand des Immunsystems noch besser zu beschreiben und zum Beispiel jene (wenigen) Patienten identifizieren, die bei vermeintlich guten CD4-Zellen gefährdet sind, an opportunistischen Infektionen zu erkranken.

Praktische Tips zum Umgang mit CD4-Zellen

- Wie bei der Viruslast gilt: bei einem Labor (mit Erfahrung) bleiben.
- Je höher die Werte, desto größer sind die Schwankungen (zahlreiche Einflussfaktoren) – immer auch die relativen Werte und die CD4/CD8-ratio mit Vorbefunden vergleichen!
- Sich (und die Patienten) nicht durch vermeintliche Abfälle verrückt machen lassen – bei suffizienter Virussuppression kann der Abfall nicht HIV-bedingt sein! Nerven behalten! Nur sehr unplausible Werte sollten wiederholt werden.
- Wenn die Viruslast unter der Nachweisgrenze ist, reichen dreimonatliche Bestimmungen der CD4-Zellen.
- Bei guter Virussuppression und normalen CD4-Zellen kann man die CD4-Zellen (nicht die Viruslast!) auch seltener kontrollieren.
- CD4-Werte und Viruslast sollten mit dem Arzt besprochen werden. Patienten mit den Werten nicht alleine lassen.

Sonstige Routine-Checks - was sonst kontrollieren?

Neben CD4-Zellen und Viruslast sind eine Reihe weiterer Werte zu kontrollieren. Die folgenden Empfehlungen gelten für den klinisch beschwerdefreien Patienten mit Normwerten im Routine-Labor, der entweder unter einer seit mehreren Monaten stabilen Therapie steht oder keine antiretrovirale Therapie einnimmt. Wenn eine Therapie begonnen oder umgestellt wird oder Beschwerden bestehen, sind selbstverständlich häufigere und, je nach Problem, weitere Untersuchungen erforderlich. Auch eine komplette, körperliche Untersuchung sollte regelmäßig stattfinden. Nicht selten fallen anlässlich einer solchen Untersuchung wichtige Befunde wie zum Beispiel Kaposi-Läsionen, Condylome oder Mykosen (Soor!) auf. Je niedriger die CD4-Zellen liegen, desto häufiger sollten die Patienten körperlich untersucht werden.

Tabelle 11.2: Jährliches Minimalprogramm bei stabilen Werten und Beschwerdefreiheit

	Patient unter ART jährlich	Untherapiert Jährlich
Blutbild, LDH, GOT, GPT, Krea, Bili, AP, Lipase, yGT, Glucose	4-6 x	2-4 x
Viruslast	4 x	2-4 x
CD4-Zellen	2-4 x	2-4 x
Lipide	1-2 x	1 x
Körperliche Untersuchung	2-4 x	1-2 x
Gynäkologische Untersuchung	1 x	1 x
Funduskopie bei CD4-Zellen < 200/µl	2-4 x	4 x

Bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl empfehlen wir halb- bis vierteljährlich Funduskopien zum Ausschluss einer CMV-Retinitis. Wünschenswert ist hier die Zusammenarbeit mit einem mit der HIV-Infektion vertrauten Ophtalmologen. Je besser die CD4-Zellen sind, desto seltener sind Funduskopien notwendig, bei normalen CD4-Zellen kann unserer Meinung nach auch ganz darauf verzichtet werden. Empfohlen werden dagegen CD4-Zell-unabhängig regelmäßige gynäkologische Untersuchungen mit PAP-Abstrichen (siehe hierzu auch die Europäischen Richtlinien: http://hiv.net/link.php?id=185). Auch rektale Untersuchungen (inklusive Proktoskopien) werden inzwischen von vielen Experten empfohlen, um Präkanzerosen und Analkarzinome rechtzeitig zu entdecken.

Derartige Empfehlungen oder Leitlinien werden allerdings sehr unterschiedlich umgesetzt. Aus unserer Sicht bzw. nach unseren subjektiven Erfahrungen (die vermutlich einigen Vorsorge-Befürwortern zuwiderläuft), sind routinemäßige Röntgen-Untersuchungen, Sonografien (Ausnahme: Patienten mit chronischen Hepatitiden, da hier ein hepatozelluläre Karzinom nicht selten ist!), Serologien oder Laktatmessungen ohne besonderen Anlass nicht erforderlich. Gerade bei noch gutem Immunstatus kann man die Patienten auch einmal in Ruhe lassen.

Ein jährliches EKG ist aus unserer Sicht nur bei besonderem Risikoprofil angezeigt (siehe dazu auch *HIV und Herzerkrankungen*, Seite 593). Einen Tuberkulin-Tests (einmal jährlich Hauttest nach Mendel-Mantoux mit 5 IE) wiederholen wir nur, wenn er initial negativ war.

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Bei vielen antiretroviralen Substanzen können die individuellen Plasmaspiegel aus den unterschiedlichsten Gründen (Compliance, Metabolismus, Absorption) erheblich schwanken. Ausreichende Plasmaspiegel sind jedoch für den virologischen Therapieerfolg entscheidend (Acosta 2000). In der VIRADAPT-Studie war eine ausreichende PI-Konzentration sogar noch wichtiger als die Kenntnis von Resistenzmutationen (Durant 2000). Auch für NNRTIs wurde gezeigt, wie wichtig ausreichende Plasmaspiegel sind (Marzolini 2001, Veldkamp 2001).

Auf der anderen Seite korrelieren sehr hohe Spiegel auch mit einer erhöhten Rate von Nebenwirkungen. So waren Nierenprobleme unter Indinavir (Dieleman 1999), gastrointestinale Störungen unter Ritonavir (Gatti 1999), Hepatotoxizität unter Nevirapin (Gonzalez 2002) oder ZNS-Probleme unter Efavirenz (Marzolini 2001) mit

sehr hohen Plasmaspiegeln assoziiert. Wir selbst haben beobachtet, dass auch Patienten mit Rash unter Nevirapin sehr hohe Plasmaspiegel hatten.

Die Messung der Medikamentenkonzentration in Serum oder Plasma (therapeutisches Drug Monitoring, TDM) ist daher ein wichtiges Hilfsmittel der Therapieüberwachung geworden. Die besten Übersichten finden sich in: Back 2002, Burger 2002, Clevenbergh 2004. TDM von Proteasehemmern und NNRTIs wird auch angesichts der zunehmenden Komplexität antiretroviraler Kombinationen wahrscheinlich in Zukunft noch wichtiger werden: Nicht jede Interaktion zwischen antiretroviralen Substanzen untereinander und mit eventuellen Begleitmedikationen ist untersucht worden.

Gleichwohl gibt es eine Reihe von Problemen mit TDM, die den breiten Einsatz noch limitieren. So macht die Messung von Nukleosidanaloga wenig Sinn, da sie erst intrazellulär in ihre aktiven Metabolite umgewandelt werden. Die intrazelluläre Messung befindet sich noch in der Erprobung.

Man misst daher zurzeit mit den NNRTIs oder PIs oft nur eine Substanz in einer (versagenden) Kombination. Unterschiedlich resistente Virusstämme mit unterschiedlichen Hemmkonzentrationen, variable Proteinbindungen der Substanzen, zeitliche Variabilität der Spiegel, aber auch methodische Probleme mit den Assays sind weitere Probleme. Hinzu kommt das Fehlen klar definierter Grenzwerte. Es bleiben somit erhebliche Unsicherheiten bei der Beurteilung der Plasmaspiegel. Bis randomisierte Studien vorliegen, die den klinischen Wert von TDM wirklich beweisen, sollte die Messung bzw. die Interpretation der Ergebnisse daher spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben.

Nach den Deutsch-Österreichischen Therapieempfehlungen vom Juni 2005 ist in folgenden Situationen eine Messung von Plasmaspiegeln zu empfehlen:

- bei komplexen Wirkstoffkombinationen und Begleitmedikationen, die zu Interaktionen führen können
- bei mangelnder Wirksamkeit eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination
- bei Hinweisen auf eine Absorptionsstörung
- beim Auftreten toxischer Effekte
- bei deutlich eingeschränkter Leberfunktion

Literatur

1. Acosta EP, Kakuda TN, Brundage RC, Anderson PL, Fletcher CV. Pharmacodynamics of HIV type 1 protease inhibitors. Clin Infect Dis 2000, Suppl 2:S151-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10860900
2. Back D, Gatti G, Fletcher C, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. AIDS 2002, Suppl 1:S5-37. Review. http://amedeo.com/lit.php?id=12035820
3. Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. AIDS 2004, 18:2075-2079. http://amedeo.com/lit.php?id=15577629
4. Burger DM, Aarnoutse RE, Hugen PW. Pros and cons of therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. Curr Opin Infect Dis 2002, 15:17-22. http://amedeo.com/lit.php?id=11964901
5. Clevenbergh P, Mouly S, Sellier P, et al. Improving HIV infection management using antiretroviral plasma drug levels monitoring: a clinician's point of view. Curr HIV Res 2004, 2:309-21. http://amedeo.com/lit.php?id=15544452
6. Coste J, Montes B, Reynes J, et al. Comparative evaluation of three assays for the quantitation of HIV type 1 RNA in plasma. J Med Virol 1996, 50:293-302. http://amedeo.com/lit.php?id=8950685
7. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. ACTG Protocol 320. Ann Intern Med 2001, 135: 954-64. http://amedeo.com/lit.php?id=11730396
8. Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. AIDS 1999, 13:473-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10197375
9. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. AIDS 2000, 14:1333-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10930147

10. Farber CM, Barath AA, Dieye T. The effects of immunization in HIV type 1 infection. N Engl J Med 1996, 335:817; discussion 818-9.
11. Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, et al. The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring. AIDS 1999, 13:2083-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10546861
12. Ghani AC, de Wolf F, Ferguson NM, et al. Surrogate markers for disease progression in treated HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28: 226-31.. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11694828
13. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. J Immunol 1996, 157:1271-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8757635
14. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. AIDS 2002, 16:290-1. http://amedeo.com/lit.php?id=11807315
15. Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. Nat Med 1998, 4: 215-21. http://amedeo.com/lit.php?id=9461196
16. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. AIDS 2004, 18:2029-2038. http://amedeo.com/lit.php?id=1557762
17. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995, 373:123-6. http://amedeo.com/lit.php?id=7816094
18. Hoover DR. Would confirmatory retesting of CD4+ cells to verify AIDS status be too expensive? J Acquir Immune Defic Syndr 1993, 6:537-9.
19. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. Ann Intern Med 1997; 126: 929-38. http://amedeo.com/lit.php?id=9182469
20. Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. AIDS 2000, 14: 959-69. http://amedeo.com/lit.php?id=10853977
21. Kitchen CM, Kitchen SG, Dubin JA, Gottlieb MS. Initial virological and immunologic response to HAART predicts long-term clinical outcome. Clin Infect Dis 2001; 33: 466-72. http://amedeo.com/lit.php?id=11462181
22. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. AIDS 2002, 16: 537-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11872996
23. Kolte L, Dreves AM, Ersboll AK, et al. Association between larger thymic size and higher thymic output in HIV-infected patients receiving HAART. J Infect Dis 2002, 185:1578-85. http://amedeo.com/lit.php?id=12023763
24. Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ T-lymphocyte nadir and the effect of HAART on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. Clin Immunol 2002, 102:154-61. http://amedeo.com/lit.php?id=11846457
25. Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. J Infect Dis 2002, 185: 471-80. http://amedeo.com/lit.php?id=11865399
26. Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. AIDS 2001, Suppl 2:S11-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11424971
27. Lepri AC, Miller V, Phillips AN, et al. The virological response to HAART over the first 24 weeks of therapy according to the pre-therapy viral load and the weeks 4-8 viral load. AIDS 2001, 15: 47-54. http://amedeo.com/lit.php?id=11192867
28. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. J Infect Dis 2000, 181:872-880. http://amedeo.com/lit.php?id=10720507
29. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25:36-43. http://amedeo.com/lit.php?id=11064502
30. Malone JL, Simms TE, Gray GC, et al. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from HIV type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important. J Acquir Immune Defic Syndr 1990, 3:144-51. http://amedeo.com/lit.php?id=1967309
31. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS 2001, 15: 71-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11192870
32. Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med 1997, 126:946-954. http://amedeo.com/lit.php?id=918247
33. Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 31:11-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12352145
34. Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, et al. Immune reconstitution after 2 years of successful potent ART in previously untreated HIV type 1-infected adults. J Infect Dis 1999, 180: 1050-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10479130
35. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. Blood 1995, 86:1082-9. http://amedeo.com/lit.php?id=7620162
36. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. Nat Med 1998, 4: 208-14. http://amedeo.com/lit.php?id=9461195
37. Parekh B, Phillips S, Granade TC, et al. Impact of HIV type 1 subtype variation on viral RNA quantitation. AIDS Res Hum Retroviruses 1999, 15:133-42. http://amedeo.com/lit.php?id=10029245
38. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. Nature 1997, 387:188-91. http://amedeo.com/lit.php?id=9144290
39. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 1996, 271:1582-6. http://amedeo.com/lit.php?id=8599114
40. Phillips AN, Youle M, Lampe F, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. AIDS 2002; 16: 1073-5.
41. Phillips A, CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. AIDS 2004, 18:51-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15090829
42. Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. Lancet 2001, 358: 1760-5 http://amedeo.com/lit.php?id=11734232
43. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. AIDS 1999, 13:669-76. http://amedeo.com/lit.php?id=10397561
44. Rizzardi GP, DeBoer RJ, Hoover S, et al. Predicting the duration of antiretroviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. J Clin Invest 2000, 105:777-782. http://amedeo.com/lit.php?id=10727446
45. Roger PM, Breittmayer JP, Durant J, et al. Early CD4(+) T cell recovery in HIV-infected patients receiving effective therapy is related to a down-regulation of apoptosis and not to proliferation. J Infect Dis 2002, 185: 463-70. http://amedeo.com/lit.php?id=11865398
46. Smith CJ, Sabin CA, Youle MS, et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 2004, 190:1860-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15499544
47. Smith CJ, Staszewski S, Sabin CA, et al. Use of viral load measured after 4 weeks of highly active antiretroviral therapy to predict virologic outcome at 24 weeks for HIV-1-positive individuals. J AIDS 2004, 37:1155-1159. http://amedeo.com/lit.php?id=15319675

48. Telenti A. New developments in laboratory monitoring of HIV-1 infection. Clin Microbiol Infect 2002, 8:137-43. http://amedeo.com/lit.php?id=12010168

49. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. AIDS 2000, 14: 971-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10853978

50. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. AIDS 2001; 15: 1089-95. http://amedeo.com/lit.php?id=11416710

51. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving HAART: evidence from the EuroSIDA study. J Infect Dis 2001, 183: 1290-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11262215

52. Viard JP, Burgard M, Hubert JB, et al. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. AIDS 2004, 18:45-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15090828

53. Walter EA, Gilliam B, Delmar JA, et al. Clinical implications of identifying non-B subtypes of HIV type 1 infection. Clin Infect Dis 2000, 31:798-802. http://amedeo.com/lit.php?id=11017832

54. Wu H, Kuritzkes DR, McClernon DR, et al. Characterization of viral dynamics in HIV type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration, and virologic end points. J Infect Dis 1999, 179: 799-807. http://amedeo.com/lit.php?id=10068574

12. Kosten, Prävention, Compliance

Christian Hoffmann

Im Folgenden werden einige Aspekte der HAART diskutiert, die bislang noch nicht zur Sprache gekommen sind.

Kosten

Antiretrovirale Medikamente sind teuer. Die Präparate kosten nach „Rote Liste" zwischen 290 (Epivir®) und fast 2.000 Euro (Fuzeon®) pro Monat. Beachtliche Unterschiede liegen selbst innerhalb der Wirkstoffklassen. So ist der geboosterte PI Crixivan® vergleichsweise billig, Aptivus® rund dreimal so teuer. Für eine Kombinationstherapie kommen monatlich schnell 2.000 Euro zusammen. Es ist deshalb wichtig, als Behandler ein Kostenbewusstsein für die Präparate zu haben.

Die Preispolitik der pharmazeutischen Industrie ist schwer durchschaubar. So kostet Combivir® in Deutschland nicht mehr als AZT und 3TC, Trizivir® dagegen deutlich mehr als die Einzelsubstanzen – der Unterschied liegt bei rund 1.000 Euro/Jahr! Und warum macht bei Videx® der Sprung von 200 auf 250 mg Kapseln 1.500 Euro jährlich aus, der Wechsel von 250 auf 400 mg Kapseln dagegen ganze 73 Euro? Auch warum einige direkt konkurrierende Präparate (Nevirapin und Efavirenz oder 3TC und FTC) fast auf den Cent genau gleich viel kosten, andere Substanzen aus der gleichen Wirkstoffklasse sich dagegen gleich um 300 % unterscheiden, ist durch Entwicklungskosten allein sicher nicht zu begründen.

Keine Frage: es wird viel Geld mit ART verdient, und der Markt ist umkämpft. Ein Beispiel ist die Preispolitik der Firma Abbott um Norvir®. Als sich die Absatzzahlen des Konkurrenz-PIs Reyataz® (der Norvir® als Boosterung benötigt) denen des Abbott-Flagschiffes Kaletra® bedrohlich näherten, erwog man ernsthaft, die Norvir®-Tabletten vom Markt zu nehmen. Erst nach öffentlichen Protesten beließ man es bei einer 400%igen Preiserhöhung…

Bei aller Kritik und Kostendiskussion dürfen zwei Dinge nicht vergessen werden: Erstens die enormen Entwicklungskosten neuer Medikamente, die teilweise eine Milliarde Dollar und mehr betragen. Die weitaus meisten Substanzen schaffen es ohnehin nie auf den Markt. Selbst bei einer zugelassenen Substanz wie T-20 ist fraglich, ob die Entwicklungskosten überhaupt wieder eingespielt werden. Nach Angaben von Roche verschlang die Entwicklung 600 Millionen Dollar. Um dies und die hohen Produktionskosten zu decken, müssten weltweit viele Tausend Patienten über Jahre mit T-20 behandelt werden – ein unrealistisches Szenario.

Zweitens gibt es wohl kaum eine effektivere Therapie als HAART. US-Schätzungen gehen von Kosten zwischen $ 13.000 und $ 23.000 pro gewonnenem QUALY-Jahr aus (quality-adjusted year of life; Freedberg 2001). Im Vergleich zu vielen anderen Therapien ist das billig. Behandlungen opportunistischer Infektionen, Krankenhaus- und Pflegekosten können durch HAART eingespart werden. In der Hannoveraner Kohorte sanken die jährlichen Gesamtkosten pro Patient in den Jahren 1997-2001 von 35.865 auf 24.482 Euro (Stoll 2002). Viele Patienten werden

wieder arbeitsfähig, so dass volkswirtschaftlich insgesamt sogar Kosten reduziert werden (Sendi 1999).

Dies sollte man sich vergegenwärtigen, wenn es darum geht, sich gegen Krankenkassen zur Wehr zu setzen. Dort wird nämlich inzwischen nicht nur genauer hingeschaut, sondern es werden teilweise absurde Rückfragen auf die HIV-Ärzte losgelassen. Auch durch Versuche der Krankenkassen, im Zuge des GKV-Modernisierungsgesetzes antiretrovirale Medikamente als Me-too-Präparate zu disqualifizieren, sollte man sich nicht unter Druck setzen lassen. Für jedes antiretrovirale Medikament gibt es gute Gründe. Allerdings ist man gut beraten, einen Einsatz außerhalb der bestehenden Indikationen gut begründen zu können.

Dennoch bleibt unterm Strich die Tatsache: HAART ist teuer. Es ist einem Patienten deshalb zuzumuten, Vorräte und Packungen noch aufzubrauchen, wenn nur aus Gründen der Pillenreduktion oder aus Sorge vor Langzeittoxizitäten umgestellt werden soll. Privatpatienten merken sie sowieso selbst, aber auch Kassenpatienten können durchaus auf die Kosten der Medikamente aufmerksam gemacht werden – nicht um Schuldgefühle zu verursachen und die Unzulänglichkeiten des Gesundheitssystems auf den Patienten abzuwälzen, sondern um ein Bewusstsein für den Wert dieser Therapie zu schaffen.

Es sollte vor allem am Anfang jeweils nur eine Packung verschrieben werden, auch wenn Retrovir® in der Standarddosis 250 mg zum Beispiel – fast 20 Jahre nach Einführung! – noch immer nur für 20 Tage reicht. Nur so kann vermieden werden, dass man bei Unverträglichkeiten auf Pillenbergen sitzen bleibt. Die Verschreibung von mehr als drei Monatspackungen sollte vermieden werden. Aufgrund der Zuzahlungspflicht für jede Packung winken da viele Patienten sowieso ab.

Es wird sicherlich in Zukunft immer wichtiger, sich kontinuierlich über die Kosten der HAART zu informieren. Nicht nur das AZT-Patent fällt – auch den Patenten für DDI, 3TC, D4T und Abacavir wird es noch in diesem Jahrzehnt an den Kragen gehen. Man darf gespannt sein, wie sich die Preise entwickeln werden. Bis zum Ende des Patentschutzes für den ersten PI ist übrigens noch etwas Zeit: Saquinavir wird erst 2010 freigegeben.

Prävention

Im Folgenden soll der präventive Effekt von HAART auf die AIDS-Epidemie, aber auch andere medizinische Präventionsstrategien abseits der von der Politik allseits propagierten ABC-Regel (abstinence, be faithful, condom use) diskutiert werden.

HAART - ist ein außerordentlich wichtiger Beitrag zur Prävention, der meist unterschätzt wird (Hosseinipour 2002). Je niedriger die Viruslast, desto geringer die Infektiosität. In einer prospektiven Studie an 415 HIV-diskordanten Paaren in Uganda, in der über einen Zeitraum von 30 Monaten 90 Neuinfektionen diagnostiziert wurden, gab es keine Infektion durch infizierte Partner mit einer Viruslast unterhalb von 1.500 Kopien/ml. Mit jeder Logstufe erhöhte sich das Infektionsrisiko um den Faktor 2,45 (Quinn 2000). In einer thailändischen Studie an 493 Paaren lag der Faktor bei 1,81. Es wurde keine einzige Infektion unterhalb von 1.094 Kopien/ml beobachtet (Tovanabutra 2002). In der San-Francisco-Kohorte sank die Infektiosität, gemessen an der Wahrscheinlichkeit der Transmission pro Partnerschaft, im

HAART-Zeitalter um ca. 60 % (Porco 2004), eine Studie aus Spanien an heterosexuellen Paaren kam sogar auf 80 % (Castilla 2005).

Was die meisten Patienten mehr beschäftigt als solche Statistiken, ist die Frage: Muss ich noch ein Kondom benutzen? Die Antwort lautet: Ja. Obwohl einige Studien zeigten, dass der Abfall der Viruslast in Plasma und Spermaflüssigkeit in etwa parallel geht und nach mehreren Monaten meist ein Abfall von mehreren Logstufen auch im Sperma zu beobachten ist (Liuzzi 1999), und obwohl dies auch für die vaginale und anorektale Schleimhaut zu gelten scheint (Cu-Uvin 2000), bleibt ein individuell schwer zu schätzendes Risiko. Nicht immer verhalten sich die Virusmengen in Blut und Körperflüssigkeiten parallel. Selbst wenn beide Partner infiziert sind, ist Safer Sex ratsam. HIV-infizierte Patienten sind nicht vor Superinfektionen mit neuen Virusstämmen geschützt, und Infektionen mit mehreren Subtypen sind oft mit einer sehr raschen Krankheitsprogression assoziiert (Gottlieb 2004). Auch die Übertragung von resistenten Viren ist möglich (Yang 2005).

Hinzu kommt die Sorge, dass den präventiven Effekten von HAART eine erhöhte Risikobereitschaft der Betroffenen entgegen steht. In mathematischen Modellen wurde errechnet, dass schon ein um 10 % erhöhtes Risikoverhalten die HAART-Effekte wieder „wettmachen" dürfte (Blower 2001, Law 2001). Eine Metaanalyse kam allerdings zu dem Schluss, dass HAART die Risikobereitschaft der Patienten nicht erhöht, selbst wenn die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt (Crepaz 2004). Das gern kolportierte Szenario der unverantwortlichen HIV-Patienten, die ihren Lüsten im HAART-Zeitalter wieder freien Lauf lassen und arglose Mitmenschen gefährden, ist ein Gerücht.

Andererseits ist mit abnehmendem Interesse der Medien und der Politik an AIDS auch ein sinkendes Bewusstsein um die Gefahren zu beobachten. In der französischen PRIMO-Kohorte stiegen so genannte Risikokontakte zwischen 1998 und 2001 von 5 % auf 21 % (Desquilbet 2002). Bei homosexuellen Männern stiegen 2005 in Deutschland die Neuinfektionen um 20 % – ein Allzeithoch. Nahezu aus jeder größeren Stadt in den USA oder Europa werden kleine Syphilis-Endemien unter HIV-Infizierten gemeldet. Auch machen Berichte von Transmissionen multiresistenter Viren Sorgen. Ein Fall wie der des New Yorker Patienten, der sich mit einem MDR-Virus infizierte und eine rasche Progression innerhalb weniger Monate entwickelte (Markowitz 2005), hat, so kontrovers er auch diskutiert wurde, wenigstens gezeigt, das Prävention ein wichtiges Feld bleibt.

Zirkumzision - durch die Beschneidung der männlichen Vorhaut wird das Infektionsrisiko für diverse Erreger bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr reduziert (Übersicht: Weiss 2006). Dass dies auch für HIV gilt, ist wahrscheinlich (Siegfried 2006). Eine randomisierte, kontrollierte Studie an 3274 Männern in Südafrika brachte ein beachtliches Ergebnis (Auvert 2005). Nach 18 Monaten Beobachtung waren in der Zirkumzisions-Gruppe 20 Infektionen (0,85 Infektionen auf 100 Personenjahre) aufgetreten, gegenüber 49 in der Kontrollgruppe (2.1/100). Dies entsprach einer Reduktion des Transmissionsisikos um 61 %. Auch in einer großen randomisierten Studie in Uganda an 4996 Männern wurde das Risiko einer HIV-Infektion von 1,33 auf 0,66/100 Personenjahre reduziert (Gray 2007).

Erklärt wird der Effekt durch den Umstand, dass in der männlichen Vorhaut CD4-positive Langerhans-Zellen vorhanden sind, die als primäre Targetzellen die HIV-Infektion ermöglichen. Es wurde geschätzt, dass allein in Afrika durch die Zirkum-

zision rund 2 Millionen HIV-Infektionen in den nächsten Jahren verhindert werden könnten (Williams 2006). Die Resultate dieser Pilotstudie müssen allerdings noch bestätigt werden, es bleiben Fragen. Das Sexualverhalten nach Zirkumzision, chirurgische Komplikationen, ethische und logistische Probleme sind nur einige Aspekte (Lie 2006). Weitere große, randomisierte Studien laufen derzeit. Klar ist auch, dass die Zirkumzision kein Ersatz für Safer Sex sein darf – ein Risiko besteht weiterhin.

Mikrobizide sind chemische Substanzen, die, meist topisch als vaginale Gels appliziert, HIV und andere Erreger abtöten oder immobilisieren. Es werden derzeit sehr heterogene Mechanismen untersucht. Dazu gehören inaktivierende Stoffe, die virale Strukturen zerstören, aber auch Substanzen, die das Andocken an die Zielzelle hemmen oder antiretrovirale Medikamente wie Tenofovir oder das Nukleosidanalogon Stampidine (Übersicht: Stone 2006). Wünschenswert wären Mikrobizide, die auch gegen andere Geschlechtskrankheiten aktiv sind, da diese das Risiko für die HIV-Transmission deutlich erhöhen (Schwebke 2005).

Festzuhalten ist, dass kein Mikrobizid bisher in klinischen Studien einen protektiven Effekt hat beweisen können. Auch gab es immer wieder Untersuchungen, in denen das HIV-Transmissionsrisiko durch Mikrobizide wie zum Beispiel Nonoxynol-9 sogar stieg (Van Damme 2002). Im Januar 2007 gab es erneut einen herben Rückschlag. In einer randomisierten Studie des Contraceptive Research and Development Programme (CONRAD), einer Non-Profit-Forschungsorganisation, hatten 1333 Frauen in Südafrika, Benin, Uganda entweder ein Plazebopräparat oder ein Mikrobizid aus Zellulosesulfat-Gel erhalten. Dies lokal zu applizierende Gel (Ushercell®) der Firma Polydex Pharmaceuticals, Toronto, hatte sich in früheren Studien als recht vielversprechend erwiesen (El-Sadr 2006). Bei einer Zwischenauswertung des CONRAD-Trails zeigte sich unter den Anwenderinnen von Zellulosesulfat ein erhöhtes HIV-Übertragungsrisiko, so dass die Studie vorzeitig beendet wurde (http://www.conrad.org). Obwohl die Gründe für das erhöhte Risiko noch unklar sind, wurde sicherheitshalber gleich eine weitere große Studie zu Zellulosesulfat in Nigeria abgebrochen. Ob es mit den Mikrobiziden wirklich weiter geht, scheint nach diesen verheerenden Resultaten zumindest fraglich. Methodische und ethische Probleme randomisierter Studien erschweren die Entwicklung wirksamer Mikrobizide zudem erheblich.

PREP (Pre-exposure prophylaxis) – darunter wird die prophylaktische Einnahme antiretroviraler Medikamente verstanden. PREP-Ansätze in Hochrisikogruppen (vor allem Sexarbeiter) werden vor allem mit Tenofovir verfolgt, teilweise auch mit Tenofovir und Emtricitabin. Allerdings sind derartige Studien nicht ohne Kritik geblieben. Auf Druck von Aktivisten und diversen Organisationen wurde in 2004 ein vom NIH und der Gates Foundation gesponserter Trial an kambodschanischen Prostituierten gestoppt, ebenso in 2005 Studien in Kamerun und Nigeria (Cohen 2004, Sing 2005). Meist wird den beteiligten Forschern und Firmen vorgeworfen, die Aufklärung der Studienteilnehmer zu vernachlässigen und den infizierten Patienten im Anschluss an die Studie keine medizinische Versorgung zukommen zu lassen. Ungeklärte Langzeitnebenwirkungen, Interaktionen, mögliche Resistenzen und auch ein vermehrter Druck auf die Prostituierten, auf Kondome zu verzichten – die ethischen und politischen Probleme dieser PREP-Ansätze sind beachtlich.

Angesichts der katastrophalen Zahl an Neuinfektionen weltweit bleiben sie jedoch ein Ansatz, den es weiterhin zu verfolgen gilt. Auf der Welt-AIDS-Konferenz in Toronto wurden erstmals die Ergebnisse einer großen PREP-Studie vorgestellt (Petersen 2006). Rund 1200 Frauen mit hohem HIV-Risiko in Ghana, Kamerun und Nigeria hatten täglich Plazebo oder Tenofovir erhalten. Nach einem Jahr Beobachtung waren 6 versus 2 Serokonversionen zu beobachten. Obwohl dieser Unterschied nicht signifikant war, konnte in dieser Studie zumindest die Sicherheit der PREP gezeigt werden. Derzeit laufen mehrere plazebokontrollierte CDC-Studien in den USA, Botswana und Thailand.

Compliance

Die Compliance ist die Achillesferse der antiretroviralen Therapie – eine schlechte Compliance ist ein wesentlicher, wahrscheinlich sogar der wichtigste Faktor für die Resistenzentwicklung und damit für das Therapieversagen (Review: Turner 2002). Durch eine nur partielle Virussuppression und die gleichzeitig vorhandenen, aber insuffizienten Medikamentenspiegel werden Resistenzen geradezu gezüchtet. Keine Frage – die HAART muss konsequent eingenommen werden. Ganz oder gar nicht: Im Hinblick auf die Resistenzbildung ist es immer noch besser, keine Therapie zu nehmen. Die Einnahme von entweder mehr als 90 % oder weniger als 69 % der Pillen war mit einem reduzierten Resistenzrisiko verbunden (Sethi 2003). Unter Compliance versteht man das Einwilligen und Akzeptieren einer Therapie durch den Patienten. Mitte der 90er Jahre wehte aus dem angloamerikanischen Sprachraum der Begriff „Adherence“ herüber. Seither wird auch hierzulande, politically correct, mehr vom Begriff der Adhärenz gesprochen. Dieser Begriff meint die Einhaltung der gemeinsam von Arzt und Patient erarbeiteten Vorgaben und soll den Aspekt hervorheben, dass nicht nur der Patient am Therapieversagen schuld ist. Adhärenz beinhaltet sämtliche Faktoren, die eine „Therapietreue“ beeinflussen, im Sinne einer „Akzeptierbarkeit“. Welchen Begriff man auch immer anwendet: der Duden kennt keinen der beiden Begriffe, weder Compliance noch Adhärenz, aber Tatsache bleiben drei Dinge:

1. Wenn man nur 5 % der Pillen nicht nimmt, gerät der Therapieerfolg in Gefahr
2. Ärzte überschätzen grundsätzlich die Compliance ihrer Patienten
3. Je komplexer die Therapie, umso schlechter die Compliance

„Risikopatienten“ für eine schlechte Compliance sind nicht nur Drogenkonsumenten, Alkoholkranke oder Patienten mit Nebenwirkungen. Auch depressive, allein lebende und jüngere Patienten sind in vielen Studien als Problemgruppen identifiziert worden (Murri 2001, Frank 2002, Glass 2006). Günstig sind dagegen die Erfahrung des Arztes, der Glauben des Patienten an HAART sowie die soziale Unterstützung. Keine Rolle scheinen Rasse, Geschlecht oder das Stadium der Erkrankung zu spielen. Weitere Faktoren liegen in dem individuellen Weltbild von Krankheit und Gesundheit, in der Akzeptanz der Schulmedizin oder in der Angst vor Nebenwirkungen. Allerdings besteht eine große Varianz, und letztlich kann die Compliance im Einzelfall nur schlecht vorausgesagt werden (Lerner 1998). Erfahrung und Intuition des Behandlers bleiben gefragt.

Wie wichtig die regelmäßige Einnahme der Medikamente ist, haben unzählige Studien gezeigt. Einige der wichtigsten sollen herausgegriffen werden: In einer Unter-

suchung an 99 Patienten, bei denen die Compliance mittels eines elektronischen Monitoringsystems überwacht wurde, lagen die Raten eines virologischen Therapieversagens bei einer mindestens 95 %igen Compliance (95 % der Dosen eingenommen) bei nur 22 %. Bei Patienten mit 80-94 % bzw. < 80 % Compliance lagen die Versagerraten schon bei 61 % bzw. sogar bei 80 % (Paterson 2000). Zu beachten ist allerdings, dass diese vielzitierte Studie schon relativ alt ist. Neuere Substanzen mit längerer Halbwertszeit, einer höheren Resistenzbarriere und insgesamt günstigerer Pharmakokinetik „verzeihen" möglicherweise etwas mehr „Incompliance". In der oben genannten Studie wurden immerhin 41 % der Patienten hinsichtlich ihrer Compliance von ihren Ärzten falsch eingeschätzt. Krankenschwestern hatten offenbar einen besseren Zugang zu den Patienten – die Rate der Fehleinschätzungen lag bei ihnen bei lediglich 30 % (Paterson 2000). Auch in anderen Studien wurde die Compliance eher überschätzt (Miller 2002).

Wie wichtig die Compliance ist, zeigen auch die Erfolge bei Patienten mit Directly-Observed-Therapy (DOT), wie sie in einigen Gefängnissen in den USA praktiziert wird. In Floridas Strafanstalten erreichten 100 % der Teilnehmer einer DOT-Studie eine Viruslast von unter 400 Kopien/ml nach 48 Wochen, verglichen mit 81 % bei einer Kontrollgruppe draußen und ohne Überwachung (Fischl 2001).

Eine schlechte Compliance bedeutet nicht nur virologisches Versagen. Sie hat auch immunologische Konsequenzen. In einer Analyse von zwei prospektiven Studien hatten Patienten mit einer Compliance von 100 %, 80-99 % und 0-79 % die Viruslast nach einem Jahr um 2,77, 2,33 und 0,67 Logstufen gesenkt. Zeitgleich waren die CD4-Zellen um 179, 159 und 53 CD4-Zellen angestiegen (Mannheimer 2002). Eine schlechte Compliance zeigt über die Surrogatmarker hinaus auch klinisch Wirkung. Patienten, die mehr als 10 % ihrer Medikamente nicht einnehmen, hatten in einer spanischen Untersuchung ein fast um den Faktor 4 erhöhtes Mortalitätsrisiko (Garcia 2002). Dieses wurde auch in anderen Studien festgestellt (Maher 1999, Hogg 2000, Wood 2004). Auch Krankenhausaufenthalte sind bei Patienten mit hoher Compliance seltener (Paterson 2000). Es ist außerdem damit zu rechnen, dass durch nicht compliante Patienten das Risiko steigt, dass primär resistente Viren übertragen werden.

Den Patienten sollten zumindest die Grundzüge der Resistenzentwicklung erklärt werden. Wichtig ist der Hinweis, dass einmal generierte Resistenzen nicht verschwinden, sondern bestehen bleiben, und dass in diesem Punkt ein wichtiger Unterschied zu anderen chronischen Erkrankungen besteht. Bewährt hat sich das Beispiel des Diabetes oder der Hypertonie: Während es bei diesen Erkrankungen verzeihlich ist, mal eine Tablette wegzulassen, verhält es sich bei HIV anders. Blutzucker oder Blutdruck lassen sich am nächsten Tag wieder gut senken, bei HIV ist das nicht sicher. Schon kurzfristiges Schludern kann irreversible Folgen haben, und mit jeder Resistenz wird die Therapie komplizierter und schwieriger. Patienten müssen auf diese Gefahren hingewiesen werden. Dies sollte von Zeit zu Zeit wiederholt werden und ein Bestandteil der Routinebetreuung sein.

Darüberhinaus sind sehr unterschiedliche compliance-fördernde Strategien untersucht worden. Sie reichen vom Einsatz zusätzlicher Krankenschwestern bis hin zu regelmäßigen Anrufen bei den Patienten. Zumindest regelmäßige telefonische Erinnerungen scheinen keinen Effekt zu haben (Collier 2005).

Bewährt hat sich dagegen die Kooperation mit speziellen Therapie-Sprechstunden, wie sie von einigen AIDS-Hilfen angeboten wird. Als besonders positives Beispiel sei die unermüdliche Arbeit der Münchner „Therapie-Hotline“ herausgehoben: http://www.muenchner-aidshilfe.de/index.php?ord=beratung&dat=hiv

Zwölf Dinge, durch die die Compliance verbessert wird

1. Jeder Patient sollte einen schriftlichen (lesbaren!) Therapieplan bekommen, der gemeinsam am Ende des Gespräches noch einmal genau durchgegangen werden sollte. Auf dem Plan sollte eine Telefonnummer für Probleme/Rückfragen stehen.
2. Patient und Arzt sollten sich über den Therapieplan einig sein. Vorbehalte und skeptische Fragen seitens des Patienten sollten diskutiert worden sein.
3. Der Patient sollte das Gefühl haben, dass die Therapie nicht beliebig ausgewählt, sondern auf seine Bedürfnisse hin zugeschnitten wurde.
4. Eine neue Therapie oder eine Umstellung zu erklären erfordert Zeit und geht nicht zwischen Tür und Angel – alle Fragen sollten beantwortet sein.
5. Dem Patienten sollte in groben Zügen erklärt werden, warum Compliance wichtig ist. Es macht Sinn, solche Gespräche zu wiederholen – sie sollten nicht nur bei Therapie-Start oder -Wechsel geführt werden, sondern Teil der Routinebetreuung sein.
6. Es sollte erklärt werden, mit welchen Nebenwirkungen zu rechnen ist und was man dagegen tun kann.
7. Support Groups und andere Angebote sollten erwähnt bzw. vermittelt werden.
8. Wichtig ist der Hinweis, dass der Patient sofort kommen kann und soll, wenn es Probleme mit der HAART gibt – lieber gemeinsam ändern, als den Patienten zu Hause werkeln lassen.
9. Der Patient sollte wissen, dass die Therapie auf keinen Fall partiell reduziert werden darf („die großen Pillen habe ich dann den letzten Monat weggelassen...“)
10. Das Ausstellen von Rezepten sollte notiert werden, damit die Einnahme wenigstens grob überprüft werden kann. Falls Unregelmäßigkeiten auffallen, sollten diese offen angesprochen werden.
11. Gerade am Anfang, wenn die Viruslast sinkt und die CD4-Zellen steigen, sollte der Erfolg dem Patienten mitgeteilt werden.
12. Depressionen behandeln!

Wenn die Compliance schlecht bleibt

Trotz aller Mühen wird es bei einigen Patienten nicht gelingen, die Compliance zu verbessern. Ärzte und Behandler sind gut beraten, eine schlechte Compliance nicht als Affront gegen sich selbst zu werten. Man sollte nicht beleidigt sein, wenn der Patient nicht an den Fortschritten der Medizin teilhaben möchte. Wenngleich es manchmal schwierig ist, andere Vorstellungen von Leben, Krankheit und Therapie

zu akzeptieren – Toleranz und Akzeptanz sollten das ärztliche Handeln bestimmen. Manche Behandler, vor allem aus universitären Zentren, die oft ein selektiertes Patientenkollektiv betreuen, verkennen gelegentlich die Behandlungsrealität im niedergelassenen Bereich. Das Beharren auf schulmedizinischen Prinzipien bringt meist nichts. Den Patienten unter Druck zu setzen, bringt noch weniger. Wichtig ist, dass die eigenen Standpunkte deutlich vertreten und gut begründet werden.

Die Frage, ob incompliante Patienten weiter antiretroviral behandelt werden sollen, ist nicht immer leicht zu beantworten. Auf der einen Seite gibt es Patienten, die auch von einer schlechten Therapie profitieren; andererseits sind die Medikamente sehr teuer und sollten nicht leichtfertig verschrieben werden. Wenn eine schlechte Compliance schon beim ersten Gespräch offensichtlich wird, ist erst einmal Zurückhaltung geboten.

Auf der Hut sein sollte man vor kriminellen Machenschaften – es gibt immer wieder Berichte von Patienten, die sich über Deals mit Apothekern (Schwarze Schafe gibt es überall!) andere Medikamente (Methadon usw.) oder Geld verschafften. Ausgestellte Rezepte sollten möglichst in der Kurve vermerkt werden. Bei begründeten Zweifeln an der Compliance oder an der Ehrlichkeit des Patienten kann man auch die Messung von Plasmaspiegeln veranlassen (möglichst ohne Ankündigung).

Die Duesberg-Sekte

Ein Sonderfall sind Patienten, die die antiretrovirale Therapie aus Prinzip ablehnen. Oft sind diese Patienten in Behandlung bei jenen (fürchterlich fehlgeleiteten) Ärzten, die sich als sogenannte „Duesbergianer“ verstehen (nach Peter Duesberg, einem US-Virologen und AIDS-Dissidenten, der einen Zusammenhang von HIV und Krankheit leugnet). Für Behandler kann es mitunter sehr schwierig sein, die Patienten sehenden Auges in ihr Verderben laufen zu sehen, ohne etwas tun zu können. Aufklärungsgespräche sollten möglichst ausführlich sein und schriftlich niedergelegt werden. Dazu ein Beispiel aus der Behandlungsrealität:

Ca. 40-jähriger Patient mit langjährig bekannter, bislang nicht behandelter HIV-Infektion, 30 CD4-Zellen/µl und einer zerebralen Toxoplasmose, die sich nach vier Wochen Akutbehandlung nun deutlich zurückgebildet hat (im letzten MRT sind noch vereinzelte Läsionen nachweisbar). Der Patient stellt sich in der HIV-Ambulanz vor. Klinisch in recht gutem Zustand und geistig voll orientiert, soll er heute entlassen werden. In einem Gespräch lehnt es der Patient kategorisch ab, mit der dringlich empfohlenen antiretroviralen Therapie zu beginnen. Sein Hausarzt hätte ihm von einer HIV-Therapie grundsätzlich abgeraten („an AZT kann man sterben, die anderen Medikamente sind auch nicht viel besser“), und Antibiotika lehne er ohnehin ab. Die Toxoplasmose-Erhaltungstherapie könne er deswegen wohl auch nicht weiternehmen, zumal er seit dem ersten Tag im Krankenhaus an Durchfällen (Anmerkung: vielleicht Kryptosporidien?), Hautproblemen (seborrhoische Dermatitis, Soor?) und außerdem an starker Gewichtsabnahme (MAC?) leide. Er müsse sich nun vor allem erst einmal in Ruhe erholen.

In Fällen wie diesen haben wir uns Aufklärungsgespräche schon vom Patienten unterschreiben lassen. Jeder Patient darf und soll über sich selbst entscheiden (wenn er voll orientiert ist) – er muss nur wissen bzw. hinreichend aufgeklärt sein über das, was er tut. Wichtig ist die Botschaft an den Patienten: Wenn er es sich anders überlegt (und natürlich, ohne bei obigem Beispiel sarkastisch zu werden: wenn das

Toxoplasmose-Rezidiv da ist), darf er wiederkommen! Eine inhaltliche Auseinandersetzung mit ärztlichen Duesbergianern führt nach unserer Erfahrung zu nichts (siehe auch: http://hiv.net/2010/news2001/n1219.htm). Das Weltbild dieser Sektierer ist geschlossen. Eine Diskussion gegen die gebetsmühlenartig wiederholten Uralt-Argumente bindet und vergeudet nur Kräfte.

Zum Glück sind solche Fälle seltener geworden. Die anfänglich recht verbreitete Skepsis gegenüber HAART hat angesichts der überwältigenden Erfolge der letzten Jahre deutlich abgenommen. Und: Um Peter Duesberg ist es (gottlob) auch ruhiger geworden, zumindest was seine HIV-Aktivitäten angeht. Die Sekte schrumpft.

Literatur zu Kosten, Prävention, Compliance

1. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. PLoS Med 2005; 2: 298. http://amedeo.com/lit.php?id=16231970
2. Blower SM, Aschenbach AN, Gershengorn HB, Kahn JO. Predicting the unpredictable: transmission of drug-resistant HIV. Nat Med 2001, 7:1016-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11533704
3. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marincovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40: 96-101. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16123689
4. Cohen J. Cambodian leader throws novel prevention trial into limbo. Science 2004, 305:1092.
5. Collier AC, Ribaudo H, Mukherjee AL, et al. A randomized study of serial telephone call support to increase adherence and thereby improve virologic outcome in persons initiating antiretroviral therapy. J Infect Dis 2005, 192:1398-406. http://amedeo.com/lit.php?id=16170757
6. Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. JAMA 2004, 292:224-36. http://amedeo.com/lit.php?id=15249572
7. Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of HAART on cervicovaginal HIV-1 RNA. AIDS 2000, 14: 415-21. http://amedeo.com/lit.php?id=10770544
8. Desquilbet L, Deveau C, Goujard C, et al. Increase in at-risk sexual behaviour among HIV-1-infected patients followed in the French PRIMO cohort. AIDS 2002, 16:2329-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12441806
9. El-Sadr WM, Mayer KH, Maslankowski L, et al. Safety and acceptability of cellulose sulfate as a vaginal microbicide in HIV-infected women. AIDS 2006; 20: 1109-16. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16691061
10. Fischl M, Castro J, Monroig R, et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. Abstract 528, 8th CROI 2001, Chicago, USA. http://hiv.net/link.php?id=203
11. Frank I. Once-daily HAART: toward a new treatment paradigm. J AAIDS 2002, 31 Suppl 1:S10-5, discussion S24-5. Review.
12. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. N Engl J Med 2001;344:824-31. http://amedeo.com/lit.php?id=11248160
13. Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. AIDS 1999, 13 Suppl 1: S61-72. http://amedeo.com/lit.php?id=10546786
14. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, et al. Impact of adherence and HAART on survival in HIV-infected patients. J Acquir Imm Defic Syndr 2002, 30:105-10. http://amedeo.com/lit.php?id=12048370
15. Glass TR, De Geest S, Weber R, et al. Correlates of Self-Reported Nonadherence to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Patients: The Swiss HIV Cohort Study. J AIDS 2006, 41:385-392. http://amedeo.com/lit.php?id=16540942
16. Gottlieb GS, Nickle DC, Jensen MA, et al. Dual HIV-1 infection associated with rapid disease progression. Lancet 2004, 363:619-22. http://amedeo.com/lit.php?id=14987889
17. Gray R, Kigozi G, Serwadda D, et al. Randomized trial of male circumcision for HIV prevention in Rakai, Uganda, Abstract 155LB, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30666.htm
18. Hogg R, Yip B, Chan K. Non-adherence to triple combination therapy is predictive of AIDS progression and death in HIV-positive men and women. Abstract TuOrB419, 13th International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
19. Hosseinipour M, Cohen MS, Vernazza PL, Kashuba AD. Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of HIV type 1? Clin Infect Dis 2002, 34:1391-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11981736
20. Law MG, Prestage G, Grulich A, Van de Ven P, Kippax S. Modelling the effect of combination antiretroviral treatment on HIV incidence. AIDS 2001, 15:1287-94. http://amedeo.com/lit.php?id=11426074
21. Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. Ann Intern Med 1998, 129:573-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9758579
22. Lie RK, Emanuel EJ, Grady C. Circumcision and HIV prevention research: an ethical analysis. Lancet 2006; 368: 522-5. http://amedeo.com/lit.php?id=16890839
23. Liuzzi G, Chirianni A, Bagnarelli P, Clementi M, Piazza M. A combination of nucleoside analogues and a protease inhibitor reduces HIV-1 RNA levels in semen: implications for sexual transmission of HIV infection. Antivir Ther.1999, 4:95-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10682154
24. Maher K, Klimas N, Fletcher MA. Disease progression, adherence, and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center. J Acquir Immune Defic Syndr 1999, 22:358-63. http://amedeo.com/lit.php?id= 10634197
25. Mannheimer S, Friedland G, Matts J, et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for HIV-infected persons in clinical trials. Clin Infect Dis 2002, 34: 1115-21. http://amedeo.com/lit.php?id=11915001
26. Markowitz M, Boden D. Multidrug-resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression. Lancet 2005, 365:1924. http://amedeo.com/lit.php?id=15936415
27. Miller LG, Liu H, Hays RD, et al. How well do clinicians estimate patients´ adherence to combination antiretroviral therapy? J Gen Intern Med 2002; 17: 1-11. http://amedeo.com/lit.php?id=11903770
28. Murri R, Ammassari A, De Luca A, et al. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. HIV Clin Trials 2001, 2:323-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11590535
29. Paterson DL, Swindells S, Mohr J. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 2000, 133:21-30. http://amedeo.com/lit.php?id=10877736
30. Peterson L, Taylor D, Clarke EEK, et al. Safety and preliminary effectiveness of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for prevention of HIV infection in women Abstract. XVI IAC 2006, Toronto.

31. Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2004, 18:81-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15090833

32. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of HIV type 1. N Engl J Med 2000, 342:9219. http://amedeo.com/lit.php?id=10738050

33. Schwarze S. Getretener Quark wird breit, nicht stark: Was man von den "AIDS-Skeptikern" wirklich lernen kann. http://hiv.net/2010/news2001/n1219.htm

34. Schwebke JR. Abnormal vaginal flora as a biological risk factor for acquisition of HIV infection and sexually transmitted diseases. J Infect Dis 2005, 192:1315-7.

35. Sendi PP, Bucher HC, Harr T, et al. Cost effectiveness of HAART in HIV-infected patients. Swiss HIV Cohort Study. AIDS 1999, 13:1115-22. http://amedeo.com/lit.php?id=10397543

36. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and HIV drug resistance. Clin Infect Dis 2003;37:1112-8. http://amedeo.com/lit.php?id=14523777

37. Siegfried N, Muller M, Deeks J, et al. HIV and male circumcision--a systematic review with assessment of the quality of studies. Lancet Infect Dis 2005; 5: 165-73. http://amedeo.com/lit.php?id=15766651

38. Singh JA, Mills EJ. The abandoned trials of pre-exposure prophylaxis for HIV: what went wrong? PLoS Med 2005, 2:e234.

39. Stoll M, Claes C, Schulte E, et al. Direct costs for the treatment of HIV-infection in a German cohort after the introduction of HAART. Eur J Med Res 2002, 7:463-471

40. Stone A, Jiang S. Microbicides: stopping HIV at the gate. Lancet 2006; 368: 431-3.

41. Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002. 29:275-83. http://amedeo.com/lit.php?id=11873077

42. Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by HIV-infected patients. J Infect Dis 2002; 185 Suppl 2: S143-51. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12001036

43. Van Damme L, Ramjee G, Alary M, et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 360: 971-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12383665

44. Weiss HA, Thomas SL, Munabi SK, Hayes RJ. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect 2006; 82: 101-9 http://amedeo.com/lit.php?id=16581731

45. Williams BG, Lloyd-Smith JO, Gouws E, et al. The potential impact of male circumcision on HIV in Sub-Saharan Africa. PLoS Med 2006; 3: Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16822094

46. Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2004, 35:261-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15076240

47. Yang O, Daar E, Jamieson B, et al. HIV-1 Clade B superinfection: evidence for differential immune containment of distinct clade b strains. J Virol 2005; 79:860-868. http://amedeo.com/lit.php?id=15613314

6. Management von Nebenwirkungen

Christiane Schieferstein und Thomas Buhk

Nebenwirkungen von Medikamenten – auch unerwünschte Medikamentenwirkungen genannt – können die Behandlung der HIV-Infektion erheblich erschweren, weil sie im subjektiven Empfinden des Patienten zu Hauptwirkungen werden können. Adhärenzprobleme, Therapiewechsel oder –abbrüche sind oft die Folge. So brechen ca. 25 % der Patienten die HAART innerhalb des ersten Jahres aufgrund von Nebenwirkungen ab (d`Arminio Monforte 2000). Patienten, die über Nebenwirkungen berichten, sind häufiger nonadhärent (Ammassari 2001). Aus Sorge um mögliche Nebenwirkungen nimmt mehr als ein Viertel Medikamente nicht in der empfohlenen Dosis (Chesney 2000).

Die Patienten sollten daher über mögliche Nebenwirkungen umfassend und verständlich informiert werden. Dies kann bei einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir Leben retten und irreversible Nieren- oder Nerven-Schäden verhindern. Die Vorbereitung auf etwaige Probleme und mögliche Lösungen verbessert außerdem die Akzeptanz und Adhärenz erheblich.

Bei aller Aufklärung sollten die Patienten allerdings auch nicht verängstigt werden – die umfangreichen Beipackzettel tun oft ohnehin ein Übriges. Mitunter ist es schwierig zu unterscheiden, ob ein Symptom durch die HIV-Infektion hervorgerufen wird oder durch die antiretrovirale Therapie. Eine genaue Anamneseerhebung mit der Frage nach begleitenden Medikamenten (wie z. B. Protonenpumpenhemmern oder Phytotherapeutika wie Johanniskraut) ist wichtig. Intensität, Fluktuation und Reproduzierbarkeit der Beschwerden sind weitere wichtige Aspekte.

Vorweg sei betont, dass die Mehrzahl der Patienten HAART über Jahre hinweg gut toleriert. Dennoch sind auch bei beschwerdefreien Patienten Kontrollen in mindestens dreimonatigen Abständen zu empfehlen. Zu Beginn einer neuen HAART empfehlen wir die erste Wiedervorstellung sogar nach ein bis zwei Wochen und in den folgenden ersten vier Monaten einen vierwöchentlichen Rhythmus. Anamnese (Allergien? Unverträglichkeiten?), eine symptomorientierte körperliche Untersuchung, sowie das Messen der Vitalparameter sind empfehlenswert. Das Routine-Labor umfasst ein kleines Blutbild, Leber-, Pankreas- und Nierenwerte, Elektrolyte, ferner Nüchternblutfette und –glukose.

Zu den metabolischen Störungen siehe Kapitel *Lipodystrophie-Syndrom*, Seite 285.

Gastrointestinale Beschwerden

Gastrointestinale Beschwerden gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen. Sie können bei fast allen antiretroviralen Medikamenten – insbesondere in der Anfangsphase – auftreten. Typische Symptome sind Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Diarrhoen und Übelkeit bis hin zu Erbrechen. Weiterhin können Sodbrennen, abdominale Schmerzen, Meteorismus und gelegentlich auch Obstipation auftreten. Übelkeit ist ein mögliches Symptom vor allem bei AZT. Diarrhoen können bei 3TC, DDI und bei allen PIs auftreten, vor allem jedoch bei Lopinavir, Fosamprenavir, Nelfinavir und Ritonavir in der ‚Babydosis'. Unter AZT kann eine seltene, aber ausgeprägte Form von gastritischen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen gleich zu Beginn der Therapie auftreten. AZT sollte dann ersetzt werden.

Neben der teilweise erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität können die gastrointestinalen Beschwerden zu Dehydrierung und zu Mangelernährung mit Gewichtsverlust führen, wie auch zu einer reduzierten Resorption der antiretroviral wirkenden Substanzen mit einem erhöhten Resistenzrisiko.

In den meisten Fällen treten die Symptome zu Beginn der Behandlung auf und lassen nach etwa ein bis vier Wochen nach. Treten gastrointestinale Beschwerden unter länger bestehender HAART neu auf, sind andere Ursachen wie z. B. eine Gastritis oder eine infektiöse Enteritis wahrscheinlicher.

Übelkeit und Erbrechen

Führt die Einnahme auf nüchternen Magen zu Übelkeit und Erbrechen, so kann das Medikament auch zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Sollte allerdings die Nüchterneinnahme vorgeschrieben sein (z. B. bei DDI oder Indinavir), können kleine Mengen an Salzstangen oder fettarme salzige Cracker die Übelkeit verringern. Ingwer, Pfefferminz oder Kamille als Tee oder Bonbons helfen ebenfalls.

Sinnvoll ist auch die Einnahme von häufigen kleinen Mahlzeiten. Mit Fett und Milchprodukten sollte vorsichtig umgegangen werden, und Kaffee, Nikotin, Alkohol, Aspirin oder auch zu scharfes Essen sollten vermieden werden. Führen diese Maßnahmen nicht zum Erfolg, kann medikamentös gegengesteuert werden. Bewährt hat sich Metoclopramid (Paspertin®, MCP®). Hier sind bei regelmäßiger Einnahme oder höheren Dosierungen Dyskinesien als unerwünschte Arzneimittelwirkung zu beachten. Ebenfalls in Frage kommen Dimenhydrinat (Vomex A®), Dimeticon (Sab simplex® Kautabletten), Simeticon (Sab simplex® Suspension) oder 5HT3-Antagonisten wie Ondansetron (Zofran®). Bei Odansetron und vergleichbaren Substanzen sollte mit der Krankenkasse Rücksprache gehalten werden, weil sie teuer und nur zur Behandlung chemotherapie-induzierter Übelkeit zugelassen sind. Letzteres gilt für den Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant (Emend®), der aufgrund fehlender Daten und potentieller Interaktionen mit ART bei HIV-Patienten ohnehin eher nicht eingesetzt werden sollte.

Antiemetika sollten nicht bei Bedarf, sondern für ein bis zwei Wochen regelmäßig eingenommen werden, am besten 30-45 Minuten vor jeder ART-Einnahme. Persistiert die Übelkeit über einen Zeitraum von 2 Monaten hinaus, so ist eine Therapieumstellung zu erwägen – andernfalls sind Adhärenzprobleme vorprogrammiert.

Diarrhoe

Wichtigste Maßnahme bei massivem Durchfall ist der Ausgleich von Flüssigkeits- und Mineralstoffverlusten. Sind bei den Durchfällen andere Ursachen wie zum Beispiel Infektionen, eine Sprue oder eine Laktoseintoleranz mittels Stuhlkulturen und einer Magen-Darmspiegelung mit Biopsien ausgeschlossen, empfiehlt sich das Vermeiden schwer verdaulicher Nahrungsmittel (wie Fett- und Zuckerreiches). Als symptomatische Therapie helfen bewährte Hausmittel (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: „Hausmittel" zur Linderung von Durchfällen

Pektinkost
Pektin ist ein unverdaulicher Ballaststoff, der Wasser und Giftstoffe bindet und so Durchfall lindert. Pektin enthalten:
- Äpfel (roh mit Schale, aber ohne Kern und Kerngehäuse reiben)
- Bananen (pürieren oder mit einer Gabel zerdrücken)
- Karotten (gekocht und püriert – als Suppe zubereitet)
- Johannesbrot (Hafer- oder Reisschleim mit Johannesbrotmehlpulver andicken.
Schleimsuppen
Haferschleim- oder Reisschleimsuppen wirken beruhigend auf den Magen-Darmtrakt und lassen sich mit pektinhaltigen Nahrungsmitteln und Jodsalz gut kombinieren.
Gerbstoffe
Schwarz- und Grüntee, getrocknete Heidelbeeren (Tee, Pulver) und dunkle Schokolade enthalten einen hohen Anteil an Gerbstoffen, die den Durchfall lindern helfen.

Bei Elektrolytverlusten sind Sportgetränke oder Kräutertees wie auch Elektrolytlösungen in Pulverform sinnvoll (z. B. Elotrans®, Oralpädon®, Santalyt®) an (Highleyman 2000, Sherman 2000). Man kann eine Dehydrationslösung selbst herstellen: 5 Orangen auspressen, abgekochtes raumtemperiertes Wasser oder Tee zu einem Liter auffüllen und einen Teelöffel Jodsalz und zwei Esslöffel Zucker dazugeben.

Bei PI-assoziierten Diarrhoen haben sich Haferkleie-Tabletten als wirksam erwiesen. Sie sind preiswert und können gleichzeitig mit der antiretroviralen Therapie eingenommen werden (Tagesdosis 1500 mg).

Die orale Gabe von Glutamin (10-30 g/Tag) oder Alanyl-Glutamin (bis 44 g/Tag) kann die Diarrhoe lindern und die Malabsorption antiretroviraler Medikamente wesentlich reduzieren (Bushen 2004, Heiser 2004). Glutamin lässt sich als Nahrungsergänzungsmittel in Apotheken, Drogerien und im Internet erwerben. Flohsamen sind auch gut wirksam (Mucofalk®, Metamucil® oder Pasomucil® – 2-6 Mal täglich ein Teelöffel, max. 30 g/Tag). Es handelt sich um kleine hellbraune Samenkörner eines Wegerichgewächses (Plantago ovata), die ein hohes Maß an Quellfähigkeit besitzen. Sie sollten nicht mit Loperamid oder Opiumtropfen und zeitlich versetzt zu den HIV-Medikamenten eingenommen werden.

Bei PI-assoziierten Diarrhoen kann Kalzium helfen (Turner 2004) und zwar in einer Dosierung von 2 x 500 mg/d (Kalziumkarbonat, z. B. Kalzium 500 dura® oder Calcium Sandoz forte®). Weil Kalzium viele Substanzen bindet, sollte es ebenfalls in einem mindestens zweistündigen Abstand zur HAART eingenommen werden.

Eine Reihe von Hefepilzen oder Probiotica verdrängen unerwünschte Bakterien aus dem Darm, so dass sie sich bei infektiösen Enteritiden eignen. Auch medikamentenassoziierte Diarrhoen können sie gelegentlich bessern, so dass ein Versuch mit z. B. Saccharomyces boulardii (Perenterol®) oder Lactobacillus acidophilus und bifidus (z. B. Omnisept Durchfallkapseln®) sinnvoll ist. Allerdings gibt es Fallberichte über teilweise fatale invasive Saccharomyces–Infektionen, die mit der oralen Gabe von Saccharomyces boulardii assoziiert sind. Risikofaktoren sind intravasale Katheter und eine Antibiotikatherapie (Review: Enache-Angoulvant 2005).

Das synthetische Pankreasenzym Pankreaslipase (Ultrase) ist ebenfalls wirksam bei PI-assoziierten Diarrhoen. Es ist in USA, nicht jedoch in Deutschland, erhältlich.

Sind mit den beschriebenen Maßnahmen die Diarrhoen nicht ausreichend behandelbar und lässt sich die antiretrovirale Therapie nicht modifizieren, sollte mit Loperamid (Imodium®, initial 2-4 mg, dann jeweils 2 mg nach jedem Durchfallschub, maximal 16 mg am Tag) oder der Opiumtinktur die Darmmotilität gehemmt werden. Die Opiumtinktur (BTM-Rezept notwendig) lässt sich durch die Tropfenform recht gut dosieren. Begonnen wird mit ca. 5 Tropfen (maximal 15-20 Tropfen! Cave Ileus-Gefahr bei Überdosierung!).

Hepatotoxizität

Leichte Leberwerterhöhungen sind unter HAART häufig, schwere Leberschäden kommen in bis zu 6 % vor (Becker 2004). Leberversagen ist dagegen sehr selten (Nunez 2005). Hepatotoxizität tritt in Abhängigkeit von Substanzklasse bzw. Wirkstoff sowie hepatischer Vorschädigung (virale Hepatitiden, Alkoholabusus, metabolische Schäden) auf. Je nach Medikamentenklasse ist der Zeitpunkt unterschiedlich: die durch mitochondriale Toxizität verursachte hepatische Steatosis unter NRTIs wird nach mehr als 6 Monaten manifest (Montessori 2003), Hypersensitivitätsreaktionen mit Leberbeteiligung, wie sie für NNRTIs typisch sind, treten in den ersten 12 Wochen auf. Schwere Leberschäden wurden vor allem unter Nevirapin, Ritonavir und Tipranavir beobachtet. Aber auch für Indinavir, Atazanavir, Efavirenz, Nelfinavir und verschiedene Nukleosidanaloga (Carr 2001, Clark 2002) gibt es Berichte über schwere Verläufe. Vereinzelt wurden unter Nevirapin tödliche Fälle von Leberversagen beschrieben (Bjornsson 2006, De Maat 2003, Law 2003). Bei Verdacht auf hepatische Reaktion sollte dieses Medikament daher definitiv abgesetzt werden. Bei vorgeschädigter Leber sollten unter ART die Leberenzyme kontrolliert werden (Sulkowski 2004).

Nevirapin

Unter Nevirapin kommt es häufiger als bei den anderen antiretroviralen Medikamenten zu Hepatotoxizität. Das klinische Spektrum reicht von klinisch asymptomatischen Leberwerterhöhungen bis hin zum plötzlich auftretenden tödlichen Leberversagen (Bjornsson 2006). Auch im Rahmen einer Postexpositionsprophylaxe kann Nevirapin zu fatalem Leberversagen führen. Bei Einmalgabe zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung von Mutter zum Kind scheint dieses Risiko nicht zu bestehen (Jackson 2003).

Die symptomatische Lebertoxizität unter Nevirapin ist abhängig von Geschlecht, Immunstatus und Body-Mass-Index (BMI). Frauen haben im Vergleich zu Männern ein dreifach erhöhtes Risiko. Zudem ist sowohl bei Frauen als auch Männern die Höhe der CD4-Zellen wichtig. Über 250/µl besteht für Frauen ein 12-fach höheres Risiko im Vergleich zu niedrigeren CD4-Zellen (11 % vs. 0,9 %). Bei Männern mit über 400 CD4-Zellen/µl ist das Risiko 5-fach erhöht (6,3 % vs. 1,2 %) (Stern 2003). Oberhalb dieser Schwellenwerte ist eine Nevirapin-Therapie sorgfältig zu überlegen (http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/nevirapine.htm). Derart erhöhte Risiken bestehen allerdings offenbar vor allem bei therapienaiven Patienten, bei vorbehandelten Patienten, die auf Nevirapin wechseln, scheint das Risiko deutlich geringer zu sein. Ein Risikofakter scheint insbesondere auch eine chronische Hepatitis C Infektion zu sein (Tossonian 2006, de Lazzari 2006). Eine Studie zeigte überdies

einen Zusammenhang zwischen Nevirapin-assoziierter Lebertoxizität und niedrigem BMI: Frauen mit einem BMI < 18,5 hatten ein erhöhtes Risiko (Sanne 2005).

Die Lebertoxizität bei Nevirapin tritt in der Regel in den ersten 18 Wochen nach Therapiebeginn auf. Falls die Leberenzyme über das 3,5-fache der Norm ansteigen, muss Nevirapin sofort gestoppt werden. Haben sich die Leberwerte nach Absetzen wieder normalisiert und zeigt der Patient keine klinischen Zeichen einer Hepatitis, kein Exanthem und keine Allgemeinsymptome, kann man individuell entscheiden, ob Nevirapin – unter engmaschigen Kontrollen! - erneut eingesetzt wird. Bei erneutem Anstieg der Leberenzyme muss Nevirapin für immer abgesetzt werden.

Protease-Inhibitoren

Atazanavir und Indinavir inhibieren die UDP-Glucuronyltransferase und verursachen in bis zu 47 % eine Erhöhung des indirekten Bilirubins. In der Regel geht diese Bilirubinerhöhung nicht mit Symptomen eines Leberzellschadens einher. Sie entspricht pathophysiologisch einem Morbus Meulengracht und ist von der Höhe des Atazanavirspiegels abhängig (Barrios 2004). Dennoch brechen einige Patienten die Therapie wegen Ikterus ab. Patienten mit Polymorphismus für UGT1A1*28 sind besonders häufig von der Hyperbilirubinämie betroffen, eine Genotypisierung vor Therapie ist jedoch nicht kosteneffektiv (Rotger 2005, Rodriguez-Novoa 2007). Nach Absetzen normalisiert sich das Bilirubin rasch. Ist das Bilirubin isoliert und nur leicht erhöht (bis 3–5fache der Norm), ist eine Therapieumstellung nicht zwingend notwendig (Sulkowski 2004). Ist das Bilirubin deutlicher und konstant erhöht, sollte Atazanavir abgesetzt werden: Niemand weiß um die Langzeitfolgen konstant erhöhter Werte.

Unter Tipranavir können Hepatitiden bzw. signifikante Leberschäden, darunter selten auch tödliche Fälle, auftreten. In einer Phase III-Studie mit 1.458 Patienten war bei Patienten mit Tipranavir/r deutlich häufiger eine signifikante Erhöhung der Leberwerte zu beobachten (17,5 % versus 9,9 % innerhalb von 24 Wochen, 24,4 % gegenüber 12,8 % innerhalb von 48 Wochen) als bei anderen geboosterten PIs (Aptivus® Prescribing Information 2006). Patienten mit chronischer Hepatitis haben ein 2,5fach erhöhtes Risiko für erhöhte Transaminasen unter Tipranavir. Bei Lebervorschädigung und bei chronischer HBV- oder HCV-Infektion sollte Tipranavir nur zurückhaltend und unter regelmäßiger Kontrolle der Leberwerte eingesetzt werden. Bei Leberzirrhose Stadium B oder C nach Child ist die Einnahme kontraindiziert.

Vor HAART-Beginn sollte neben der Hepatitisserologie auch eine Oberbauch-Sonographie durchgeführt werden, um strukturelle Leberveränderungen (z. B. nicht-alkoholische Steatohepatitis oder Leberzirrhose) frühzeitig zu erkennen und lebertoxische Medikamente zu vermeiden. Die Leberwerte sollten bei Beginn einer Therapie mit Nevirapin und PIs zunächst zweiwöchentlich (bei Patienten mit hepatischer Vorschädigung auch häufiger) kontrolliert werden. Bei allen anderen Medikamenten reichen in der Anfangsphase monatliche Kontrollen. Sind GOT und GPT nur leicht erhöht (unter dem 3,5-fachen Wert der Norm) und zeigt sich keine klinische Symptomatik, kann die Therapie zunächst unter engmaschiger Kontrolle fortgesetzt werden. Wenn Enzymerhöhungen erst später, nach mehr als sechs Monaten, auftreten, ist eine umfangreiche Diagnostik indiziert (Hepatitis A-, B- und C-, CMV-, EBV- Serologie, Oberbauchsonographie). Auch an eine Laktatazidose (BGA, Laktatspiegel?), eine Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion (siehe dort) oder

andere lebertoxische Substanzen sollte gedacht werden. Die Genese der Steatosis hepatis ist durch die mitochondriale Toxizität der NRTIs erklärt. Inwieweit die Gabe von Uridin (NukleomaxX®) von Nutzen ist, wird derzeit geprüft (Banasch 2006, Walker 2005). Eine Leberbiopsie kann eine NRTI-induzierte Steatose (Nachweis einer mikrovesikulären Steatose und deformierter, vergrößerter Mitochondrien) von anderen Leberschäden abgrenzen (Haas 2004).

Um die Häufigkeit schwerer hepatischer Komplikationen zu reduzieren, sollte eine Koinfektion mit HCV nach Möglichkeit vor einer HAART behandelt werden (siehe Kapitel *Hepatitis C*, Seite 519). Bei chronischer Hepatitis B werden möglichst HBV-wirksame Substanzen wie 3TC/FTC und Tenofovir in die HAART integriert. Bei vorbestehenden Leberschäden kann man mit Hilfe von Plasmaspiegelbestimmungen eventuell Dosisanpassungen vornehmen und ein vorschnelles Absetzen der HAART vermeiden. Dies gilt vor allem bei PIs; für Nevirapin konnte hingegen keine Beziehung zwischen Hepatotoxizität und Höhe der Plasmaspiegel nachgewiesen werden.

Schließlich ist an Interaktionen und an die hepatotoxischen Wirkungen anderer Medikamente zu denken (z. B. ACE-Hemmer). Zuweilen neigen Spezialisten diesbezüglich zu einem Tunnelblick...

Pankreatitis

Akute Pankreatitiden sind eine bekannte Nebenwirkung einer NRTI-Therapie. Häufigster Auslöser ist DDI (bis zu 7 %) (Blanchard 2003), seltener sind D4T oder 3TC die Ursache. Als Ursache wird die Bildung freier Radikale durch die Xanthinoxidase bei der Metabolisation von DDI zu Xanthin (Purinmetabolismus) diskutiert (Moyle 2004). Bei Kombination von DDI und D4T bzw. Tenofovir ist das Pankreatitisrisiko besonders hoch. Alkoholgenuss und intravenöse Pentamidintherapie sind weitere begünstigende Faktoren.

Tenofovir führt zu einer 40 %igen Plasmaspiegelerhöhung von DDI. Es gibt mehrere Fallberichte tödlich verlaufender Pankreatitiden bei dieser Kombination. DDI und Tenofovir sollten nicht bei Patienten kombiniert werden, die weniger als 60 kg wiegen, niereninsuffizient sind oder Lopinavir/r einnehmen (siehe dort) (Blanchard 2003, Martinez 2004). Auch aus anderen Gründen ist die Kombination DDI und Tenofovir ungünstig (siehe *Antiretrovirale Therapie*, Seite 95). In jedem Fall muss die DDI-Dosis auf 250 mg reduziert werden.

Klinisch und laborchemisch unterscheiden sich die Pankreatitiden nicht von denen anderer Genese. Maßnahmen: antiretrovirale Therapie sofort absetzen plus Standardbehandlung für Pankreatitiden. Symptome und Laborveränderungen sind dann in der Regel rasch rückläufig. Medikamente, die einmal eine Pankreatitis ausgelöst haben, dürfen nicht wieder eingesetzt werden! Bei einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist DDI ohnehin kontraindiziert.

Nierenkomplikationen

Tenofovir

Tenofovir ist wie die beiden nephrotoxischen Substanzen Adefovir und Cidofovir ein Nukleotidanalogon. Seit der Zulassung wurden zahlreiche Fallberichte über Nephrotoxizität veröffentlicht. Schwerwiegende Fälle sind jedoch selten und wurden in den großen klinischen Studien nicht beobachtet (Gallant 2004, Scott 2006, Blaas 2006). Klinisch präsentiert sich die Tenofovir-Nephrotoxizität als akutes Nierenversagen, als proximale Tubulopathie mit Fanconi-Syndrom und als nephrogener Diabetes insipidus; eine hypophosphatämische Osteomalazie und Hypokaliämien sind selten (Callens 2003, Creput 2003, Rollot 2003, Saumoy 2004, Parsonage 2005, Cirino 2006). Zwei Studien zeigten, dass die Tenofovirgabe mit einer leichten Verschlechterung der Kreatininclearance assoziiert ist (Gallant 2005, Mauss 2005).

Der Ort der Schädigung ist der proximale Tubulus. Es kommt zu einer vermehrten Ausscheidung von Glukose, Phosphat, Kalium, Bikarbonat, Harnsäure, Aminosäuren und Proteinen im Urin. Die Nephrotoxizität tritt oft erst nach mehreren Monaten auf, mitunter aber auch zu Beginn der Therapie (Hansen 2004, Izzedine 2004, Rifkin 2004). Risikofaktor ist eine verhältnismäßig hohe Tenofovir-Exposition. Diese kann durch eine verminderte Ausscheidung bei Nierenfunktionseinschränkung bedingt sein, aber auch durch die gleichzeitige Gabe anderer nephrotoxischer Substanzen oder durch ein niedriges Körpergewicht. PIs wie Lopinavir und Atazanavir interagieren mit Tenofovir auf der Ebene des Transports organischer Anionen am proximalen Tubulus. Dies führt dort zu nephrotoxischen Konzentrationen von Tenofovir und zu einer systemischen Akkumulation von DDI (Izzedine 2004, Rollot 2003, Zimmermann 2006). Ein weiterer Risikofaktor scheint eine lange NRTI-Vormedikation zu sein (Saumoy 2004). Aber auch ohne diese prädisponierenden Faktoren ist eine Nephrotoxizität möglich (Barrios 2004).

Bei Nierenfunktionsstörungen sollte die Indikation für Tenofovir insbesondere bei niedrigem Körpergewicht oder Lopinavir-Komedikation sehr zurückhaltend gestellt bzw. die Dosis angepasst werden. Retentionsparameter inklusive Kreatininclearance, Proteinurie, Glukosurie, Phosphat im Serum und im Urin sollten alle zwei Wochen kontrolliert werden. Die Kreatininclearance empfiehlt sich insbesondere bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht vor Beginn der Therapie, da das Serumkreatinin trotz eingeschränkter Nierenfunktion noch normal sein kann. Der Hersteller empfiehlt eine Verlängerung des Dosisintervalls bei eingeschränkter Nierenfunktion. Bei einer Kreatininclearance von 30–49 ml/min wird empfohlen, Tenofovir alle 48 Stunden einzunehmen, bei 10–29 ml/min gar nur alle 72 bis 96 Stunden. Bei Dosismodifikationen sollte der Tenofovirspiegel gemessen werden.

Bei vorbestehender Niereninsuffizienz wird Tenofovir nicht empfohlen. Die gleichzeitige Gabe mit anderen nephrotoxischen Medikamenten wie Aminoglykosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder IL-2 gilt es zu vermeiden. In der Regel normalisiert sich Nierenfunktion rasch nach Absetzen (Izzedine 2004, Rifkin 2004).

Auch CK- bzw. CK-MB-Erhöhungen ohne klinischen Hinweis auf eine myokardiale Ischämie oder Rhabdomyolyse werden unter Tenofovir beobachtet (Fung 2002). In einer Studie wurde gezeigt, dass es sich um eine Makro-CK (CK-MB2)

handelt. Als Ursache wird entweder ein direkter zytotoxischer Effekt oder eine insuffiziente Ausscheidung der Makro-CK angenommen. Nach Absetzen ist die CK-Erhöhung rückläufig (Schmid 2005).

Indinavir

Nierenprobleme können auch unter dem PI Indinavir auftreten, vor allem bei hohen Plasmaspiegeln. Auslöser sind Indinavir-Kristalle, die bei bis zu 20 % der Patienten im Urin zu finden sind. Etwa 10 % der Patienten haben eine röntgen-negative Nephrolithiasis mit Nierenkoliken. Risikofaktoren sind ein niedriger Body-Mass-Index, Interaktionen oder individuelle Spiegelschwankungen. Durch die Einnahme des geboosterten Indinavirs mit einer leichten Mahlzeit können nephrotoxische Spitzenkonzentrationen verhindert werden (Aarnoutse 2003). Symptome einer akuten Kolik sind Schmerzen im Rücken, in der Flanke, aber auch im Unterbauch, die oft in die Leiste und den Hoden ausstrahlen. Begleitend ist eine Hämaturie möglich. In der Akutphase sollten Urin und Nierenfunktionswerte untersucht werden. Eine Ultraschalluntersuchung schließt einen erheblichen Aufstau, nicht jedoch kleine Indinavir-Steine aus. Wenn möglich sollte ein mit dem Problem vertrauter Urologe konsiliarisch hinzugezogen werden (siehe auch *HIV und Niere*, Seite 545).

Neurologische Nebenwirkungen

Periphere Polyneuropathie

Periphere Polyneuropathien (PNP) wird vor allem durch so genannte D-drugs wie DDI oder D4T hervorgerufen (siehe *Neuromuskuläre Erkrankungen*, Seite 629). Die PNP hat meist ein distal symmetrisches Verteilungsmuster mit sensomotorischen Ausfällen. Die Patienten klagen über Parästhesien und Schmerzen an Händen und Füßen, die häufig erst nach mehreren Monaten der Therapie schleichend auftreten. Auch die HIV-Infektion selbst zu einer PNP führen, durch Medikamente tritt sie jedoch rascher auf. Die Patienten sollten über die typischen Beschwerden informiert werden, bei deren Auftreten die Therapie meist zügig umgestellt werden muss.

Andere Risikofaktoren, die die Entstehung einer PNP begünstigen oder aggravieren können, sind zu bedenken: Vitamin B12-Mangel, Alkoholabusus, Diabetes mellitus oder die Einnahme neurotoxischer Medikamente wie z. B. INH.

Die Symptome einer PNP bessern sich häufig in den ersten Monaten nach Absetzen der auslösenden Medikamente, können anfangs an Stärke aber noch zunehmen und sind manchmal nicht vollständig reversibel. Da die Behandlung schwierig ist und es keine spezifische Therapie gibt, gilt der Grundsatz, dass die PNP frühzeitig vom behandelnden Arzt erkannt werden muss, um schon in der Anfangsphase mit einer Therapieumstellung reagieren zu können. Je länger und ausgeprägter eine PNP besteht, desto unwahrscheinlicher ist eine vollständige Rückbildung der Beschwerden.

Zur Früherkennung der PNP hat sich die semiquantitative Messung des Vibrationsempfindens bewährt, das bei einer PNP oft als erstes gestört ist. Dazu wird eine Stimmgabel auf die Knöchelinnen- und/oder außenseite oder auf das Großzehengrundgelenk angesetzt. Bei der Stimmgabel nach Rydel-Seiffer wird eine Frequenz von 64 Hz erzeugt. Sofort nach dem Anschlagen wird sie mit möglichst konstantem

leichtem Druck aufgesetzt. Mittels der Skala der Stimmgabel kann das Vibrationsempfinden des Patienten quantitativ erfasst werden. Man kann auch das Vibrationsempfinden an den Füßen mit dem an den Händen vergleichen. Oft sind die ersten Anzeichen einer PNP durch diese einfache Methode gut zu erkennen.

Zur symptomatischen medikamentösen Therapie stehen Metamizol (Novalgin®), Paracetamol, Carbamazepin (Tegretal®), Amitriptylin (Saroten®), Gabapentin (Neurontin®) oder Opiate zur Verfügung. Akupunktur oder die transkutane Nervenstimulation werden ebenfalls angewandt. Mit Tens-Geräten von der Firma Schwa-Medico (http://www.schwa-medico.de) können mit einem Reizstromgerät elektrische Spannungen transkutan appliziert werden. Vitamin B-Komplexe (z. B. Neuroratiopharm®) können dazu beitragen, dass sich die PNP schneller wieder zurückbildet. Enges Schuhwerk und langes Stehen oder Gehen sollten vermieden werden, kalte Duschen sind insbesondere vor dem Zubettgehen sind schmerzlindernd.

ZNS-Störungen

Unter Efavirenz treten bei bis zu 40 % der Patienten zentralnervöse Symptome wie Schwindel, Schlafstörungen und Alpträume, aber auch Stimmungsschwankungen bis hin zu Depressionen, Wesensveränderungen und Suizidgedanken auf. Man beobachtet sie vor allem in den ersten Tagen und Wochen; nur bei 3 % der Patienten ist ein Abbruch der Therapie notwendig. Es besteht eine Assoziation zu hohen Efavirenz-Plasmaspiegeln (Marzolini 2001), die Folge von Interaktionen sein können (Medikamentenanamnese!). Andererseits spielen auch unterschiedliche Verträglichkeitswahrnehmungen der Patienten eine Rolle. Neue Studien zeigen, dass Efavirenz die Schlafarchitektur verändert mit einer Verminderung des Stadium 2-Schlafes und eine Verlängerung des Tiefschlafs und REM-Schlafes (Moyle 2006).

Insbesondere in der ersten Woche sollte der Patient darauf hingewiesen werden, dass das Fahrvermögen beeinträchtigt sein kann. Vor Prüfungen oder anderen wichtigen Ereignissen ist es nicht ratsam, mit einer Efavirenz-Therapie zu beginnen. Bleiben die Beschwerden über den Zeitraum von zwei bis vier Wochen bestehen, so kann es im Einzelfall von Nutzen sein, statt der 1 x 600 mg-Tablette zur Nacht die 200 mg-Tabletten zu rezeptieren; die Dosis kann so in 400 mg zur Nacht und 200 mg morgens aufgeteilt werden. Dies reduziert nach unseren Erfahrungen bei der Hälfte der Patienten die Intensität der zentralnervösen Nebenwirkungen.

Vor einer Reduzierung der 24-Stundendosis ist ausdrücklich zu warnen, da damit ein deutlich erhöhtes Risiko von NNRTI-Resistenzmutationen verbunden ist.

Eine Bestimmung des Plasmaspiegels kann ab der zweiten Therapiewoche sinnvoll sein, um – bei entsprechender Klinik – eine mögliche Überdosierung nachzuweisen. Die Konsequenz wäre allerdings lediglich die Splittung der 600 mg-Dosis (eben keine Reduktion!). Mit dem 400/200mg-Einnahmemodus ist vorstellbar, dass der Cmax-Spiegel etwas niedriger ausfällt.

Als weitere medikamentöse Interventionen bieten sich z. B. Lorazepam (Tavor®) und Haloperidol (Haldol®) an, die wegen eigener unerwünschter Wirkungen und des vorhandenen Suchtpotentials jedoch restriktiv einzusetzen sind.

Es wurden verschiedene Varianten im CYP2B6-Enzymsystem beschrieben, die für den Abbau von Efavirenz verantwortlich sind (Haas 2004). Bei Vorliegen bestimmter Varianten sind die Efavirenzspiegel erhöht. In dieser US-Studie war diese

Variante bei Afro-Amerikanern häufiger als bei Euro-Amerikanern. Bei anderen NNRTIs sind derartige ZNS-Reaktionen nicht bekannt. Bei Persistenz der zentralnervösen Nebenwirkungen auch nach dem Splitten der Einnahme über einen Zeitraum von mehr als sechs Wochen sollte Efavirenz z. B. gegen Nevirapin ausgetauscht werden.

Auch unter 3TC oder Abacavir können – wenn auch selten – Depressionen oder Schlafstörungen auftreten oder verstärkt werden. Schildern Patienten diese Beschwerden, so sollte der behandelnde Arzt auch bei 3TC und Abacavir an diese Möglichkeit denken (Foster 2004).

Knochenstoffwechsel

Avaskuläre Knochennekrosen

Eine avaskuläre Nekrose (AN) tritt bei bis zu 4,4 % der HIV-Patienten auf und ist damit 45mal häufiger als in der Normalbevölkerung (Cheonis 2002, Lawson-Ayayin 2005). Eine anfänglich vermutete Assoziation mit PIs konnte bisher nicht bewiesen werden (Miller 2002, Loiseau-Peres 2002, Lawson-Ayayin 2005). Risikofaktoren sind Alkoholabusus, Hyperlipidämie, Steroide, Hyperkoagulabilität, Hämoglobinopathie, Trauma, Nikotinabusus, Vaskulitiden und chronische Pankreatitis. Immunologische (CD4-Zellzahl) oder virologische (Viruslast) Parameter oder die Einnahme einer HAART scheinen dagegen keinen Einfluss auf das Risiko einer avaskuläre Knochennekrose zu haben (Miller 2002, Mondy 2003, Lawson-Ayayin 2005).

Betroffen ist vor allem der Hüftkopf, seltener auch der Humeruskopf. Meist klagen die Patienten über belastungsabhängige Schmerzen, die sich über Tage und Wochen allmählich verschlimmern. Aber auch ein zunächst asymptomatischer Verlauf ist möglich, der dann oft abrupt in schwere Knochenschmerzen und eine verminderte Beweglichkeit übergeht. Bei der Femurkopfnekrose bestehen die Schmerzen in Hüfte oder Leiste, können aber auch bis zum Knie ziehen.

Bei allen Patienten unter HAART, insbesondere bei Risikofaktoren (Steroide!), sollte man bei neu auftretenden Hüftschmerzen sehr wachsam sein: Schon bei moderaten Knochen- oder Gelenkschmerzen sollte ein orthopädisches Konsil mit dem Verdacht auf eine avaskuläre Knochennekrose veranlasst werden. Wichtig: Ein MRT ist sensitiver (Sensitivität ca. 90 %) als konventionelle Röntgenaufnahmen! In ca. 40 % ist die andere Seite mitbetroffen. Eine frühe Diagnose und Behandlung kann den Patienten vor Schmerzen, Beweglichkeitsverlust und einer chirurgischen Intervention bewahren.

Verschiedene Therapien zur Reduktion des Knochen- und Gelenkschadens sowie der Schmerzen stehen zur Verfügung. Ihr Einsatz hängt vom Stadium der Lokalisation und der Ausprägung ab. Im Frühstadium ist oft eine Entlastung z. B. durch Unterarmgehstützen ausreichend. Chirurgisch ist auch eine medulläre Dekompression mit eventueller Spanplastik möglich; dabei werden ein oder mehrere Löcher in den Knochenhals oder -kopf gebohrt, wodurch neue Gefäße einsprießen und der Druck innerhalb des Knochens reduziert wird. Im fortgeschrittenen Stadium sinken die Erfolgschancen dieses Verfahrens. Die Alternative - eine Osteotomie - hat den

Nachteil, dass der Patient sehr lange Zeit in seiner Beweglichkeit eingeschränkt ist. Meist ist in schweren Fällen daher eine Endoprothese (TEP) notwendig.

Zusätzliche Risikofaktoren müssen identifiziert werden. Wenn möglich sollten Steroide ausgeschlichen werden. Die Umstellung auf ein nicht-PI-haltiges Regime ist wenig erfolgversprechend (Mondy 2003). Eine Physiotherapie ist wünschenswert. Zur Analgesie sind nichtsteroidale Antirheumatika (z. B. Ibuprofen) Mittel der Wahl (Cheonis 2002).

Osteopenie/ Osteoporose

Die Knochendichte von HIV-Infizierten ist niedriger als die von Nicht-Infizierten (Loiseau-Peres 2002). Zur Bestimmung der Knochendichte misst man die Absorption von Röntgenstrahlen (z. B. DEXA-Messung). Sie wird als Standardabweichung vom Normwert von jungen, gesunden Testpersonen angegeben. Weicht der Wert zwischen -1 und -2,5 Standardabweichungen (SD) ab, spricht man von einer Osteopenie, ist der Wert größer als -2,5 SD, von einer Osteoporose.

Neben der HIV-Infektion selbst spielen vor allem Mangelernährung, vermindertes Fettgewebe, Steroidtherapie, Hypogonadismus, Immobilisierung sowie fraglich auch die Therapie mit PIs und NRTIs eine Rolle. Osteopenie bzw. Osteoporose sind häufig asymptomatisch. Osteoporose tritt vor allem in den Wirbelkörpern, im Unterarm und an den Hüften auf.

Bei allen Patienten im Stadium AIDS sollte bei Verdacht auf eine Osteoporose die Knochendichte gemessen werden. Kalzium, Phosphat und die alkalische Phosphatase im Blut sollten bestimmt werden. Bei Osteopenie ist eine Therapie mit 1000 I.E. Vitamin D (z. B. Vigantoletten®) am Tag und kalziumreiche Kost bzw. Kalziumtabletten in einer Dosierung von 1200 mg/d (z. B. Kalzium verla®) sowie insbesondere beim Vorhandensein einer Osteoporose Aminobisphosphonat (z. B. 70 mg Fosamax® einmal wöchentlich) indiziert. Es ist zu beachten, dass am Wochentag der Aminobiphosphonateinnahme kein Kalzium und dass die ART zeitverzögert zum Kalzium eingenommen werden sollte. Es käme sonst zu einer Komplexbildung dieser Substanzen mit Kalzium mit einer verminderten Resorption. Den Patienten sollte geraten werden, sich viel zu bewegen und auf Alkohol und Nikotin zu verzichten. Ein bestehender Hypogonadismus sollte behandelt werden, da Testosteron supprimierend auf Osteoklasten wirkt (Cheonis 2002, Cheonis 2001)

Allergien

Allergien während der HIV-Therapie sind häufig. Sie kommen vor bei allen NNRTIs, bei dem NRTI Abacavir und den PIs Fosamprenavir, Atazanavir und Tipranavir. Fosamprenavir und Tipranavir enthalten einen Sulfonamidanteil, so dass diese bei Sulfonamidallergie nur mit Vorsicht gegeben werden sollten. Bei Patienten mit makulo-papulärem Exanthem unter Fosamprenavir und nur eingeschränkten alternativen Therapieoptionen kann eine Desensibilisierung erwogen werden (Kohli-Pamnani 2005). Das makulo- oder makulo-papuläre Exanthem unter Atazanavir tritt bei bis zu 6 % der Patienten auf und ist meistens so mild, dass die Therapie nicht abgesetzt werden muss (Ouagari 2006).

NNRTI

Unter den NNRTIs Nevirapin und Delavirdin tritt ein meist leichtes Exanthem bei 15-30 % der Patienten auf, ca. 5-10 % davon brechen die Therapie in Folge dieser Hautreaktion ab. Bei Efavirenz ist das Exanthem seltener und führt lediglich in 2 % zum Abbruch (Carr 2001). Die NNRTI-Allergie ist eine reversible, immunvermittelte, systemische Reaktion und manifestiert sich typischerweise als erythematöses, makulopapulöses, juckendes und konfluierendes Exanthem - insbesondere am Körperstamm und an den Armen. Fieber kann dem Exanthem vorausgehen. Weitere mögliche Symptome sind Myalgien, Müdigkeit und Schleimhautulzerationen. Die Allergie beginnt in der Regel in der zweiten oder dritten Therapiewoche. Frauen sind häufiger und schwerer betroffen (Bersoff-Matcha 2001). Symptome mehr als 8 Wochen nach Therapiebeginn sind fast immer durch eine andere Substanz bedingt. Schwere Verläufe wie Stevens-Johnson-Syndrom, akute toxische Epidermolyse (Lyell-Syndrom) oder eine anikterische Hepatitis sind selten (Rotunda 2003).

Alarmsymptome für eine schwere Hautreaktion sind Schleimhautbeteiligung, Blasenbildung, Exfoliation, Transaminasenerhöhung (> fünffach über Norm) oder Fieber > 39°C. Der NNRTI muss dann sofort abgesetzt werden.

Etwa 50 % der NNRTI-Allergien sind trotz Fortführung der Therapie rückläufig. Hier kann die Gabe von Antihistaminika (zum Beispiel Fenistil retard®, 4 mg 1 x 1 Tbl., oder Zyrtec®, 1 Tbl. abends) hilfreich sein. Die prophylaktische Gabe von Glukokortikoiden oder Antihistaminika konnte in mehreren Studien eine Nevirapin-Allergie nicht verhindern. Es kam teilweise sogar vermehrt zum Auftreten von Exanthemen (Knobel 2001, Montaner 2003, Grupo Estudio 2004). Nach schweren allergischen Reaktionen sollte das verantwortliche Medikament auf keinen Fall wieder eingesetzt werden.

Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion

Die Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion (HSR) ist ein systemisches Geschehen, das einen tödlichen Ausgang nehmen kann, wenn es nicht rechtzeitig erkannt wird. Die HSR wird bei ca. 4-5 % der Patienten beobachtet (Reviews: Hewitt 2002, Clay 2002) und beginnt im Median nach 8 Tagen. Therapienaive Patienten, Patienten mit Nevirapin-Allergie oder akuter HIV-Infektion sind häufiger betroffen. Über 90 % der HSR treten in den ersten 6 Wochen auf. Es besteht ein Zusammenhang zwischen HLA-B*5701 und einer HSR (Martin 2004), möglicherweise durch eine auf HLA-B*5701 begrenzte CD8-Zell-vermittelte Hypersensitivität (Phillips 2005). Man nimmt aktuell an, dass durch die Bestimmung des HLA-B*5701 die meisten HSR verhindert werden kann (Rauch 2006), eine HLA-Typisierung scheint daher sinnvoll und kosteneffektiv. Eine große randomisierte Studie in Australien und Europa dazu läuft (Martin 2006).

In 70 % der Fälle ist die Haut beteiligt, Fieber tritt zu 80 % auf. Häufig sind neben einem allgemeinen Krankheitsgefühl (das von Tag zu Tag schlimmer wird!) auch begleitende gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und abdominelle Schmerzen. Auch ein Stevens-Johnson-Syndrom wurde beschrieben (Bossi 2002). Selten bestehen respiratorische Symptome wie Dyspnoe, Husten und Halsschmerzen. Blutbildveränderungen, Erhöhung von Transaminasen, der alkali-

schen Phosphatase, des Kreatinins und der LDH können die HSR begleiten. Eine Eosinophilie beobachtet man in der Regel nicht.

Die Diagnose der HSR wird klinisch gestellt. Wird Abacavir in der Primärtherapie gegeben, so muss bei grippalen Symptomen nach ein bis zwei Wochen u.a. zwischen einem Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) und einer HSR unterschieden werden. Dies kann mitunter schwierig sein und unterstreicht, dass die HIV-Therapie in die Hände HIV-erfahrener Ärzten gehört. Ungünstig ist der synchrone Therapiebeginn mit Abacavir und NNRTIs, weil die Differentialdiagnose ebenfalls schwierig sein kann. Auch die Abgrenzung eines interkurrenten Infektes kann Probleme machen. Kriterien, die für eine HSR sprechen, sind das Auftreten der Symptome innerhalb der ersten 6 Therapiewochen, die Verschlimmerung mit jeder Dosis und das Vorhandensein von gastrointestinalen Beschwerden. Wird Abacavir rechtzeitig abgesetzt, ist die HSR innerhalb weniger Tage vollständig reversibel. Wird die HSR nicht erkannt, kann sie tödlich verlaufen. Nach dem sofortigen Absetzen ist die Therapie supportiv: Intravenöse Hydrierung und eventuell Steroide. Entscheidet man sich, Abacavir wegen eines nur vagen Verdachtes auf eine HSR erst einmal nicht abzusetzen, so sollte der Patient zunächst täglich gesehen oder gesprochen (Telefonat) werden.

Die Reexposition mit Abacavir nach eindeutiger HSR kann zu einer akut lebensbedrohlichen Reaktion führen und ist kontraindiziert. Bei nur vagem Verdacht auf eine HSR ist eine Reexposition unter stationären Bedingungen möglich. Bei Therapiepausen ist zu beachten, dass eine HSR bei Wiederaufnahme der Therapie sehr selten auch ohne vorherige HSR auftreten kann.

Vor der Gabe von Abacavir ist eine genaue Aufklärung über das Auftreten und die Symptome einer potentiellen HSR notwendig, dies ist auch entsprechend zu dokumentieren. Patienten sollten wissen, an wen sie sich – auch am Wochenende und nachts – bei Verdacht auf HSR wenden können. Wichtig ist, dass die Patienten nicht verängstigt werden und die Therapie eigenständig zu früh abbrechen.

Hämatologische Veränderungen

Die HIV-Infektion kann eine Panzytopenie verursachen. Eine stark dezimierte CD4-Zellzahl kann daher selten einmal durch eine ausgeprägte Leukopenie bedingt sein; dabei ist der prozentuale Anteil der CD4-Zellen bzw. die CD4/CD8-Ratio nahezu normal.

Zudem haben einige antiretrovirale Substanzen (vor allem AZT) ein myelosuppressives Potential, was an erster Stelle die rote Zellreihe betrifft und dann zu einer Anämie führen kann (De Jesus 2004). Wird AZT mit myelosuppressiven Medikamenten wie Cotrimoxazol, Pyrimethamin, Amphothericin B, Ribavirin, Interferon oder – was ja auch so sein soll - mit weiteren antiretroviralen Substanzen kombiniert, kann sich die Myelodepression verstärken. Kommt es unter AZT zu einer starken Anämie – die normalerweise in den ersten drei Monaten auftritt – so ist es umgehend abzusetzen. Mitunter sind sogar Transfusionen notwendig. Das MCV ist auch ohne Anämie unter AZT immer erhöht, es eignet sich daher bedingt als Adhärenz-Parameter. Zu beachten ist, dass die AZT-Dosis in Combivir® höher ist als im Einzelpräparat. Es kann sinnvoll sein, von Combivir® auf Retrovir® und Epivir® umzusteigen.

Bei Beteiligung der weißen Zellreihe bleiben die CD4-Zellen bisweilen trotz optimaler Virussuppression nach anfänglichem Anstieg auf niedrigem Niveau. In diesen Fällen sollte AZT möglichst ersetzt werden. Aber auch unter Abacavir, Tenofovir und Indinavir sind Leukozytopenien beobachtet worden. Eine auffällige CD4-Zellzahl-Verringerung wurde unter TDF+DDI beobachtet (siehe *Antiretrovirale Therapie*, Seite 95).

Zur Thrombozytopenie siehe das *HIV-assoziierte Thrombozytopenie*, Seite 615.

Gibt es bei fortgeschrittener HIV-Infektion oder bei vorbestehenden multiplen Resistenzen wenig Spielraum bei der Umstellung auf ein weniger myelosuppressives Regime, so könnte das teure Erythropoetin mit Erfolg eingesetzt werden (Henry 2004). Eine vorherige Rücksprache mit der Krankenkasse ist zu empfehlen.

Erhöhte Blutungsneigung

Bei HIV-Patienten mit Hämophilie wurden unter PI-haltigen Therapien gehäuft spontane Blutungen in die Gelenke und Weichteile beobachtet. Selten kommt es zu intrakraniellen und gastrointestinalen Blutungen. Die Blutungskomplikationen traten einige Wochen nach Beginn der PI-Therapie auf (Review: Wilde 2000). Die Ursache für die erhöhte Blutungsneigung bleibt bisher unklar.

Unter Tipranavir wurden Hirnblutungen (13 Fälle bei 6.840 Behandelten) beobachtet, die zum Teil tödlich verliefen (8/13). Die Blutungen traten im Median mehr als 1 Jahr nach Beginn mit Tipranavir auf. Die meisten Patienten hatten weitere Risikofaktoren für Blutungen wie anamnestische ZNS-Läsionen, Schädel-Hirntrauma, neurochirugische Behandlungen, Koagulopathie, arterielle Hypertonie oder Alkoholabusus, oder sie nahmen Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer ein. Ursache könnte die bei in-vitro-Versuchen gesehene Inhibition der Thrombozytenaggregation sein. Der genaue Mechanismus ist jedoch noch unklar und wird zurzeit untersucht. Die Routinegerinnungsparameter dieser Patienten waren nicht verändert – eine Kontrolle unter Tipranavir ist daher nicht indiziert. Tipranavir sollte allerdings bei den oben genannten Risikofaktoren eher vermieden werden. Dies gilt auch bei gleichzeitiger Gabe von z.B. Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien. Die Patienten sollten auf das mögliche Blutungsrisiko hingewiesen werden (Important Safety Information, Boehringer Ingelheim 2006).

Laktatazidose

Im Vergleich zu asymptomatischen Hyperlaktatämien, die bei 15-35 % der NRTI-behandelten Patienten auftreten (Bonnet 2005, Carr 2001, Hocqueloux 2003), ist die Laktatazidose eine sehr seltene, aber lebensgefährliche Komplikation. Zur Pathogenese siehe auch *Mitochondriale Toxizität*, Seite 299). Sie tritt gehäuft bei D4T und DDI auf, seltener bei AZT, ABC und 3TC. Risikofaktoren sind Adipositas, weibliches Geschlecht, Schwangerschaft und eine zusätzliche Therapie mit Ribavirin oder Hydroxyurea (Bonnet 2003, Butt 2003, Wohl 2006). Ist Ribavirin notwendig, muss auf DDI verzichtet werden! Weiterhin besteht ein Zusammenhang mit einer verminderten Kreatininclearance und einem niedrigen CD4-Nadir (Bonnet 2003).

Die klinischen Symptome wie Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust und Dyspnoe sind unspezifisch und können akut oder schleichend auftreten. Im Blut zeigt sich ein erhöhtes Laktat mit oder ohne metabolische Azidose (cave Fehlbestimmung: Abnahme des Blutes am nicht gestauten Arm des ruhenden Patienten in gekühlten Fluorid-Oxalat-Röhrchen, Transport auf Eis, Laktatmessung innerhalb von 4 Stunden). Weiterhin können CK, LDH, Lipase, Amylase und GPT erhöht, das Serumbikarbonat erniedrigt und eine vergrößerte Anionenlücke nachweisbar sein.

Asymptomatische Hyperlaktatämien sind keine „Vorboten" manifester Laktatazidosen. Es macht daher keinen Sinn, bei asymptomatischen Patienten Laktat routinemäßig zu bestimmen (Brinkman 2001, Vrouenraets 2002). Indikationen für eine Laktatbestimmung bestehen dagegen bei symptomatischen Patienten, die über Müdigkeit, plötzlichen Gewichtsverlust, abdominelle Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen oder plötzliche Atemnot klagen; schwangeren Frauen mit einer NRTI-haltigen Therapie und Patienten, die nach einer Laktatazidose erneut auf ein NRTI-haltiges Regime gesetzt werden (Carr 2003).

Bei Laktatwerten zwischen 3 und 5 mmol/l empfiehlt sich ein "watchful waiting" mit regelmäßigen Kontrollen oder – sofern es die Resistenzlage erlaubt – ein Wechsel der NRTI-Therapie z. B. von D4T/DDI auf Abacavir, AZT oder Tenofovir (Brinkman 2001). Bei Werten über 5 mmol/l sollte die NRTI-Therapie abgesetzt und eine supportive Therapie zur Korrektur der Azidose eingeleitet werden. Die Letalität bei Laktatwerten über 10 mmol/l liegt bei ca. 80 % (Falco 2002).

Zur weiteren Behandlung der Laktatazidose siehe *Mitochondriale Toxizität*, Seite 299.

Spezielle Nebenwirkungen einzelner Medikamente

Enfuvirtide (T-20)

Die typische Nebenwirkung von T-20 ist eine Reaktion an den Einstichstellen mit Hautrötung, Entzündung, Verhärtung und Juckreiz. Sie tritt bei fast allen Patienten auf. Die Mehrheit der Patienten gibt nur leichte Beschwerden an, und nur 3-7 % der Patienten setzen deswegen die Therapie ab (Lazzarin 2003). Arzt und Patient müssen sich an Spritztechnik und Management der Hautreaktionen gewöhnen. Der Behandler muss gewährleisten, dass der Patient in die Lage versetzt wird, das Medikament adäquat zu lagern, es korrekt zuzubereiten und sicher zu applizieren. Insbesondere im Falle von lokalen kutanen Problemen (Hautrötungen oder Indurationen) helfen die Techniken in Tabelle 2, diese Erscheinungen zu minimieren (Clotet 2004, Buhk 2004).

Aus Israel wurde über eine Patientin berichtet, die nach Beginn einer Therapie mit TDF, 3TC, Efavirenz und T-20 einen Hautausschlag entwickelte. Obwohl der Verdacht einer Efavirenz-assoziierten Reaktion nahelag, wurde schließlich T-20 als Auslöser identifiziert: Eine Desensibilisierungstherapie mit T-20 – beginnend bei 1/1000 der 90mg-Dosis und Eskalation auf die Normaldosis in 18 Schritten nach jeweils 30 Minuten – verlief erfolgreich. Nach einer Prozedur von 9 Stunden (!) erhielt die Patientin schließlich die Standarddosis und entwickelte keinen Hautausschlag mehr. Eine Resistenz gegen T-20 bestand nicht (Shahar 2005).

Auffällig war in der 48-Wochen-Auswertung der TORO-Studie, dass im T-20-Arm deutlich mehr bakterielle Pneumonien auftraten als im Plazebo-Arm. Die Ursache ist unklar. Es ist allerdings zu betonen, dass die Inzidenz der Pneumonie im T-20-Arm insgesamt nicht erhöht war - sie war nur im Plazebo-Arm relativ niedrig. Dennoch sollte man bei Patienten unter T-20 hinsichtlich bakterieller Pneumonien wachsam sein (Tashima 2003).

Bei Reisen ins Ausland sollte der Patient auf Fragen nach den Spritzen im Gepäck vorbereitet werden. Ein Attest mit dem Vermerk, dass eine subkutan zu verabreichende Therapie verordnet wird, kann dabei hilfreich sein.

Tabelle 2: Empfehlungen zur Prävention und zum Management von „Injection Side Reactions“ (ISR) und anderer Komplikationen

Injektion

- Zubereitung der Lösung bei Raumtemperatur
- Subkutan und langsam injizieren (nicht intramuskulär!)
- Steriles Zubereitungs- und Injektionsverfahren (erst Hände waschen, Einmalhandschuhe benutzen, Injektionsstelle mit Alkoholtupfern reinigen, Nadel nicht berühren)
- Nicht in bereits gerötete oder verhärtete Hautareale erneut injizieren
- Unterschiedliche Injektionsstellen auswählen (abdominell, Oberschenkel, Oberarm)
- Weder in die Gürtelregion noch zu nah am Bauchnabel injizieren
- Leichte Massage der Region nach der Injektion

Umgang mit Hautreaktionen

1. Lokaler Schmerz
   - Topisches Anästhetikum (z.B. Lidocaingel)
   - Systemisches Analgetikum (z.B. Ibuprofen oder Metamizol)
   - Kühlung der Haut mit coolpack (vor/nach der Injektion)
2. Juckreiz der Haut
   - Systemische Antihistaminika (z.B. Citirizin)
   - Hautsalben (z.B. Neribas) – ohne weitere Beimengungen

Indinavir

Nagelfalzentzündungen (Paronychie) sind eine typische Nebenwirkung unter Indinavir. Sie tritt bei ca. 4-9 % der Patienten auf (Garcia-Silva 2002). Bei bis zu 30 % der Patienten wurden unter Indinavir außerdem mukokutane Erscheinungen beobachtet, die den Nebenwirkungen von systemischen Retinoiden ähneln.

Weitere Veränderungen, die vor allem in den ersten Monaten auftreten, sind trokkene Haut (Xerosis), entzündete Lippen (Cheilitis) und Haarveränderungen mit Kopf- bzw. Körperalopezie. Sie kommen unabhängig von Geschlecht, Alter und Immunstatus vor, sind jedoch abhängig vom Indinavirplasmaspiegel, so dass sich eine Spiegelmessung lohnt und eine Dosisanpassung sinnvoll sein kann.

Indinavir ist das einzige antiretrovirale Medikament, das retinoid-ähnliche Effekte auslösen kann. In der Regel sind die Effekte aber so mild, dass man die Therapie nicht umstellen muss. Das Absetzen von Indinavir erspart eine chirurgische Intervention, denn die Manifestationen sind in der Regel dann gänzlich rückläufig.

Literatur

1. Aarnoutse RE, Wasmuth JC, Faetkenheuer G, et al. Administration of indinavir and low-dose ritonavir (800/100 mg twice daily) with food reduces nephrotoxic peak plasma levels of indinavir. Antivir Ther. 2003; 8:309-14. http://amedeo.com/lit.php?id=14518700
2. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) metabolic complicataion guides. http://aactg.s-3.com/metabolic/default.htm
3. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28:445-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11744832
4. Aptivus® Prescribing Information. Boehringer Ingelheim 2006. http://www.fda.gov/Medwatch/safety/2006/Aptivus_PI.pdf
5. Banasch M, Goetze O, Knyhala K et al. Uridine supplementation enhances hepatic mitochindrial function in thymidine-analogue treated HIV-infected patients. AIDS 2006, 20: 1554-5. http://amedeo.com/lit.php?id=16847412
6. Barrios A, Garcia-Benayas T, Gonzalez-Lahoz J et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. AIDS 2004; 18:960-3. http://amedeo.com/lit.php?id=15060449
7. Becker S. Liver toxicity in epidemiological cohorts. Clin Infect Dis 2004; 38:S49-55. http://amedeo.com/lit.php?id=14986275
8. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. Clin Infect Dis 2001; 32:124-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11118391
9. Bjornsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. Dig Liver Dis 2006, 38:33-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16054882
10. Blanchard JN, Wohlfeiler M, Canas A, et al. Pancreatitis with didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. Clin Infect Dis 2003; 37:e57-62. http://amedeo.com/lit.php?id=12942419
11. Blaas S, Schneidewind A, Salzberger et a. Acute renal failure in HIV patients with liver cirrhosis receiving tenofovir: a report of two cases. AIDS 2006. 20: 1786-7. http://amedeo.com/lit.php?id=16931948
12. Bonnet F, Bonarek M, Morlat P, et al. Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors: a case-control study. Clin Infect Dis 2003; 36:1324-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12746780
13. Bonnet F, Balestre E, Bernardin E. Risk factors for hyperlactataemia in HIV-infected patients, Aquitaine Cohort, 1999-2003. Antivir Chem Chemother 2005; 16:63-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15739622
14. Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, et al. Stevens-johnson syndrome associated with abacavir therapy. Clin Infect Dis 2002; 35:902. http://amedeo.com/lit.php?id=12228837
15. Brinkman K, Vrouenraets S, Kauffmann R, et al. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. AIDS 2000; 14:2801-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11125906
16. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. AIDS 2001; 15:795-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11371695
17. Buhk T. Einsatz von Fusionsinhibitoren. In: Hoffmann C, Jäger H (Hrsg.): AIDS Kongressband der Münchner AIDS-Tage 2004. Landsberg/ Lech: Verlag Moderne Industrie, 2004
18. Bushen OY, Davenport JA, Bezerra Lima A , et al. Diarrhea and Reduced Levels of Antiretroviral Drugs: Improvement with Glutamine or Alanyl-Glutamine in a Randomized Controlled trial in Northeast Brazil. Clin Infect Dis 2004, 38:1764–70 http://amedeo.com/lit.php?id=15227625
19. Butt AA. Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy. AIDS Read 2003; 13:344-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12889452
20. Callens S, De Roo A, Colebunders R. Fanconi-like syndrome and rhabdomyolysis in a person with HIV infection on highly active antiretroviral treatment including tenofovir. J Infect 2003; 47:262-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12963392
21. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2001; 356:1423-30. http://amedeo.com/lit.php?id=11052597
22. Carr A, Morey A, Mallon P, et al. Fatal portal hypertension, liver failure, and mitochondrial dysfunction after HIV-1 nucleoside analogue-induced hepatitis and lactic acidaemia. Lancet 2001; 357:1412-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11356442
23. Carr A. Lactic acidemia in infection with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2003; 36:S96-S100. http://amedeo.com/lit.php?id=12652378
24. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). AIDS Care 2000; 12:255-66. http://amedeo.com/lit.php?id=10928201
25. Cheonis N. Osteonecrosis and HIV Disease. BETA 2002; 15:22-9. http://www.sfaf.org/treatment/beta/b49/b49osteonecrosis.html
26. Cheonis N. Osteoporosis and HIV Disease. BETA 2001; 14:26-34. Cheonis N. Osteoporosis and HIV Disease. BETA 2001; 14:26-34. http://hiv.net/link.php?id=17 + http://amedeo.com/lit.php?id=11785482
27. Cirino CM, Kan VL. Hypokalemia in HIV patients on tenofovir. AIDS 2006; 20:1671-3. http://amedeo.com/lit.php?id=16868451
28. Clark SJ, Creighton S, Portmann B, et al. Acute liver failure associated with antiretroviral treatment for HIV: a report of six cases. J Hepatol 2002, 36:295-301. http://amedeo.com/lit.php?id=11830344
29. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. Clin Ther 2002; 24:1502-14. http://amedeo.com/lit.php?id=12462283
30. Clotet B, Raffi F, Cooper D, et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide: consensus recommendations. AIDS 2004; 18:1137–1146.http://amedeo.com/lit.php?id=15166529
31. Creput C, Gonzalez-Canali G, Hill G, et al. Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with tenofovir. AIDS 2003;17:935-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12660548
32. D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. AIDS 2000; 14:499-507. http://amedeo.com/lit.php?id=10780712
33. De Jesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. Clin Infect Dis 2004; 39:1038-46. http://amedeo.com/lit.php?id=15472858
34. De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA et al. Risk of Hepatotoxicity in Virologically Suppressed HIV Patients Switching to Nevirapine According to Gender and CD4 Count. ICAAC in SF 2006, Abstract H-1064.
35. De Maat MM, ter Heine R, van Gorp EC, et al. Case series of acute hepatitis in a non-selected group of HIV-infected patients on nevirapine-containing antiretroviral treatment. AIDS 2003; 17:2209-14. http://amedeo.com/lit.php?id=14523278
36. Enache-Angoulvant A, Hennequin C. Invasive Saccharomyces infection: a comprehensive review. Clin Infect Dis 2005; 41:1559-68. http://amedeo.com/lit.php?id=16267727
37. Falco V, Rodriguez D, Ribera E, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. Clin Infect Dis 2002; 34:838-46. http://amedeo.com/lit.php?id=11850865
38. FDA Public Health Advisory for Nevirapine (Viramune). http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/nevirapine.htm

39. Foster R, Taylor C, Everall IP. More on abacavir-induced neuropsychiatric reactions. AIDS 2004; 18:2449. http://amedeo.com/lit.php?id=15622330

40. Fung HB, Stone EA, Piacenti FJ. Tenofovir disoproxil fumarate: a nucleotide reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection. Clin Ther 2002; 24:1515-48. http://amedeo.com/lit.php?id=12462284

41. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak R, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. JAMA 2004; 292:191-201. http://amedeo.com/lit.php?id=15249568

42. Gallant J, Parish M, Keruly J, et al. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. Clin Infect Dis 2005; 40:1194-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15791522

43. Garcia-Silva J, Almagro M, Pena-Penabad C, et al. Indinavir-induced retinoid-like effects: incidence, clinical features and management. Drug Saf 2002; 25:993-1003. http://amedeo.com/lit.php?id=12408731

44. Haas DW, Heather JR, Richard BK, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. AIDS 2004; 18:2391–2400. http://amedeo.com/lit.php?id=15622315

45. Haas S, Rockstroh JK, Spengler U, et al. Nucleoside induced hepatopathy in HIV patients Diagnostic value of liver biopsy Assessment. Pathologe 2004; 25:406-11. http://amedeo.com/lit.php?id=15179522

46. Hansen AB, Mathiesen S, Gerstoft J. Severe metabolic acidosis and renal failure in an HIV-1 patient receiving tenofovir. Scand J Infect Dis 2004; 36:389-92. http://amedeo.com/lit.php?id=15287389

47. Heiser CR, Ernst JA, Barrett JT, et al. Probiotics, soluble fiber, and L-Glutamine (GLN) reduce nelfinavir (NFV)- or lopinavir/ritonavir (LPV/r)-related diarrhea. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill) 2004; 3:121-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15768732

48. Henry DH, Volberding PA, Leitz G. Epoetin Alfa for Treatment of Anemia in HIV-Infected Patients Past, Present, and Future. JAIDS 2004; 37:1221-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15385728

49. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. Clin Infect Dis 2002; 34:1137-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11915004

50. Highleyman L. Adverse Effects Associated with Antiretroviral Therapy. BETA 2000. http://hiv.net/link.php?id=18http://www.aegis.com/pubs/catie/

51. Hocqueloux L, Alberti C, Feugeas JP, et al. Prevalence, risk factors and outcome of hyperlactataemia in HIV-infected patients. HIV Med. 2003; 4:18-23. http://amedeo.com/lit.php?id=12534955

52. Important Safety Information; Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving Aptivus® (tipranavir) capsules. June 30 2006. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. www.fda.gov/MEDWATCH/safety/2006/Aptivus-tipranavir_DHCP.pdf

53. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. AIDS 2004; 18:1074-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15096814

54. Jackson JB, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. Lancet 2003; 362:859-68. http://amedeo.com/lit.php?id=13678973

55. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. AIDS 2001; 15:795-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11371686

56. Knobel H, Miro JM, Domingo P, et al. Failure of a Short-Term Prednisone Regimen to Prevent Nevirapine-Associated Rash: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial: The GESIDA 09/99 Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28:14-18. http://amedeo.com/lit.php?id=11579272

57. Kohli-Pamnani A, Huynh P, Lobo F. Amprenavir-induced maculopapular exanthem followed by desensitization in a patient with late-stage human immunodeficiency virus. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96:620-3. http://amedeo.com/lit.php?id=16680935

58. Law WP, et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001. AIDS 2003; 17:2191-9. http://amedeo.com/lit.php?id=14523276

59. Lawson-Ayayin S, Bonnet F, Bernardin E, et al. Avascular necrosis in HIV-Infected patients: A case-control study from the Aquitaine Cohort, 1997–2002, France. Clin Infect Dis 2005; 40:1188–93. http://amedeo.com/lit.php?id=15791521

60. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of Enfuvirtide in Patients Infected with Drug-Resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med 2003; 348:2186-95. http://amedeo.com/lit.php?id=12773645

61. Loiseau-Peres S, Delaunay C, Poupon S, et al. Osteopenia in patients infected by the HIV. A case control study. Joint Bone Spine 2002; 69:482-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12477232

62. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101:4180-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15024131

63. Martin AM, Nolan D, James I, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. AIDS 2005, 19:97-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15627041

64. Martin AM, Krueger R, Almeida CA, et al. A sensitive and rapid alternative to HLA typing as a genetic screening test for abacavir hypersensitivity syndrome. Pharmacogenet Genomics 2006, 16:353-7. http://amedeo.com/lit.php?id=16609367

65. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. Lancet 2004; 364:65-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15234858

66. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS 2001; 15:71-75. http://amedeo.com/lit.php?id=11192870

67. Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. AIDS 2005; 19:93-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15627039

68. Miller KD, Masur H, Jones ED, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. Ann Intern Med 2002; 137:17-25. http://amedeo.com/lit.php?id=12093241

69. Montaner JS, Cahn P, Zala C, et al. Randomized, controlled study of the effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine in patients infected with HIV-1. J AIDS 2003; 33:41-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12792354

70. Montessori V, Harris M, Montaner JS. Hepatotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Semin Liver Dis 2003; 23:167-72. http://amedeo.com/lit.php?id=12800069

71. Moyle G, Boffito M. Unexpected drug interactions and adverse events with antiretroviral drugs. Lancet 2004; 364:8-10. http://amedeo.com/lit.php?id=15234836

72. Moyle G , Fletcher C, Brown H, et al. Changes in sleep quality and brain wave patterns following initiation of an efavirenz-containing triple antiretroviral regimen. HIV Med 2006, 7:243-7. http://amedeo.com/lit.php?id=16630036

73. Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of Antiretrovirals:Incidence, Mechanisms and Mangement. Drug Saf. 2005, 28:53-66. http://amedeo.com/lit.php?id=15649105

74. Ouagari Z, Tubiana R, Mohand HA, et al. Skin rash associated with atazanavir: report of three cases. AIDS 2006, 20:1207-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16691076

75. Parsonage MJ, Wilkins EG, Snowden N, et al. The development of hypophosphataemic osteomalacia with myopathy in two patients with HIV infection receiving tenofovir therapy. HIV Med 2005, 6:341-6. http://amedeo.com/lit.php?id=16156882

76. **Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.**Phillips EJ, Wong GA, Kaul R, et al. Clinical and immunogenetic correlates of abacavir hypersensitivity. AIDS 2005; 19:979-81. http://amedeo.com/lit.php?id=15905681

77. Rauch A, Nolan D, Martin A, et al. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. Clin Infect Dis 2006, 43:99-102. http://amedeo.com/lit.php?id=16758424

78. Rifkin BS, Perazella MA. Tenofovir-associated nephrotoxicity: Fanconi syndrome and renal failure. Am J Med 2004; 117:282-4. http://amedeo.com/lit.php?id=15308442

79. Rodriguez-Novoa S, Martin-Carbonero S, Barreiro P et al. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. AIDS 2007, 21:41-6. http://amedeo.com/lit.php?id=17148966

80. Rollot F, Nazal EM, Chauvelot-Moachon L, et al. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. Clin Infect Dis 2003; 37:e174-6.http://amedeo.com/lit.php?id=14689363

81. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia.J Infect Dis 2005, 192:1381-6. http://amedeo.com/lit.php?id=16170755

82. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, et al. Severe cutaneous reactions associated with the use of HIV medications. Acta Derm Venereol 2003; 83:1-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12636014

83. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in hiv-infected Subjects. J Infect Dis 2005; 191 :825-829. http://amedeo.com/lit.php?id=15717255

84. Saumoy M, Vidal F, Peraire J, et al. Proximal tubular kidney damage and tenofovir: a role for mitochondrial toxicity? AIDS 2004; 18:1741-2. http://amedeo.com/lit.php?id=15280790

85. Schmid H, Mühlbayer D, Bogner J, et al. Macroenzyme Creatine Kinase Type 2 Accumulation in Sera from HIV- infected Patients: Significant Association with Tenofovir Disoproxil Fumarate-containing Treatment. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston 2005. Poster No. 827. http://www.retroconference.org/2005/CD/Abstracts/24226.htm

86. Scott JD, Wolfe PR, Bolan RK, et al. Serious renal impairment occurs rarely with use of tenofovir DF. HIV Clin Trials 2006, 7:55-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16798620

87. Shahar E, Moar C and Pollack S. Successful desensitization of enfuvirtide-induced skin hypersensitivity reaction. AIDS 2005; 19:451. http://amedeo.com/lit.php?id=15750403

88. Sherman DS, Fish DN. Management of Protease Inhibitor - Associated Diarrhea. Clin Infect Dis 2000; 30:908-14. http://amedeo.com/lit.php?id=10854364

89. Stern JO, Robinson PA, Love J, et al. A comprehensivve hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34:S21-33 http://amedeo.com/lit.php?id=14562855

90. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. Clin Infect Dis 2004; 38:S90-7. http://amedeo.com/lit.php?id=14986280

91. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibiotor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. AIDS 2004; 18:2277-84. http://amedeo.com/lit.php?id=15577540

92. Tashima KT, Carpenter CC. Fusion inhibition-a major but costly step forward in the treatment of HIV-1. N Engl J Med 2003; 348:2249-50. http://amedeo.com/lit.php?id=12773653

93. The Grupo Estudio Syndrome Immunodeficiencies Adquirida 26/02 Study Group. Failure of cetirizine to prevent nevirapine-associated rash: A double-blind placebo-controlled trial for the GESIDA 26/01 Study. J AIDS 2004; 37:1276-1281. http://amedeo.com/lit.php?id=15385735

94. Tossonian H, Raffa J, Grebely J, et al. Hepatotoxicity in injection drug users (IDUs) and non-IDUs receiving nevirapine-based HAART. AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference, Toronto 2006, Abstract no. WEPE0176. http://www.iasociety.org/abstract/show.asp?abstract_id=2194279 **Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.**

95. Turner MJ, Angel JB, Woodend K. The efficacy of calcium carbonate in the treatment of protease inhibitor-induced persistent diarrhea in HIV-infected patients. HIV Clin Trials 2004; 5:19-2 http://amedeo.com/lit.php?id=15002083

96. Vrouenraets SM, Treskes M, Regez RM, et al. Hyperlactataemia in HIV-infected patients: the role of NRTI-treatment. Antivir Ther 2002; 7:239-44. http://amedeo.com/lit.php?id=12553477

97. Walker UA, Venhoff N. Uridine in the prevention and treatment of NRTI-related mitochondrial toxicity. Antivir Ther 2005, 10 :M117-123. http://amedeo.com/lit.php?id=16152713

98. Wilde JT. Protease inhibitor therapy and bleeding. Haemophilia 2000; 6:487-90. http://amedeo.com/lit.php?id=11012690

99. Wohl DA, McComsey G, Tebas P, et al. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. Clin Infect Dis 2006, 43:645-53. http://amedeo.com/lit.php?id=16886161

100. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions.Clin Infect Dis 2006, 42:283-90. http://amedeo.com/lit.php?id=16355343

7. Das Lipodystrophie-Syndrom

Georg M. N. Behrens, Reinhold E. Schmidt

Einleitung

Das Lipodystrophie-Syndrom ist eine häufige Nebenwirkung der antiretroviralen Therapie. Es beinhaltet klinische und metabolische Veränderungen. Die metabolischen Störungen bergen mögliche kardiovaskuläre Risiken, über deren Langzeitkonsequenzen derzeit nur spekuliert werden kann. Vor allem die physischen Veränderungen wirken sich ungünstig auf die Lebensqualität und Adhärenz der Patienten aus. Der heterogene Phänotyp des Lipodystrophie-Syndroms erschwert nicht nur den Konsens über eine formale Definition, sondern auch die eindeutige klinische Diagnose und limitiert den Vergleich wissenschaftlicher Studien. Vieles deutet auf eine multifaktorielle Genese hin, in der sowohl die HIV-Infektion, die antiretrovirale Therapie als auch patienteneigene Faktoren eine Rolle spielen.

Therapeutische Strategien zeigten bisher entweder keinen oder nur begrenzten Erfolg. Die Behandlungsversuche umfassen generelle Empfehlungen (Diät, körperliche Betätigung etc.), einen Wechsel der antiretroviralen Therapie (z. B. Austausch des PIs gegen NNRTIs oder Austausch von Stavudin/D4T gegen andere NRTIs) sowie die Therapie mit metabolisch wirksamen Medikamenten. Basierend auf der derzeitigen Datenlage werden in diesem Kapitel Pathogenese, Diagnostik und mögliche Behandlungsversuche beschrieben.

Klinik

Bei HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie wurde schon in den ersten Publikationen der Begriff „Lipodystrophie-Syndrom" für einen Symptomenkomplex bestehend aus Fettverteilungsstörungen und metabolischen Veränderungen vorgeschlagen (Carr 1998). Er hat sich etabliert, obwohl auch Jahre später noch immer keine einheitliche Definition oder validierte Klassifizierung vorliegen. Welche Veränderungen also das Lipodystrophie-Syndrom bei HIV-Infektion umfasst und welche Symptome zur Diagnose vorliegen müssen, bestimmt oft die individuelle Interpretation mehr als ein gemeinsamer Konsens.

Klinisch imponiert der variabel ausgeprägte Verlust subkutanen Fettgewebes (Lipoatrophie) vor allem im Gesicht (periorbital, bukkal, temporal), am Gesäß und an den Extremitäten. Der subkutane Fettverlust kann isoliert oder zusammen mit einer Akkumulation von viszeralem Fettgewebe auftreten. Die zentrale Fettleibigkeit kommt selten auch isoliert vor, und im Laufe der Zeit kann eine Verfettung der Muskulatur und Leber hinzukommen. Seltener werden atypische Fettpolster im dorsozervikalen Bereich (sog. „Stiernacken" oder „buffalo hump") oder am Bauch beobachtet (Carr 1998). Frauen beklagen nicht selten eine schmerzhafte Vergrößerung der Brüste. Einige Autoren ordnen die unter antiretroviraler Therapie beschriebenen Gynäkomastien ebenfalls dem Lipodystrophie-Syndrom zu. Es gibt gute Hinweise dafür, dass die klinischen Komponenten des Lipodystrophie-Syndroms – Lipoatrophie, zentrale Adipositas oder die Kombination von beidem – Ausdruck unabhängiger Entwicklungsprozesse sind (Behrens 2000, John 2001).

Die Prävalenz des HIV-assoziierten Lipodystrophie-Syndroms wurde in Querschnittsuntersuchungen mit 30-50 %, in einer prospektiven Studie mit 17 % nach 18 Monaten angegeben. Es kann prinzipiell unter fast allen Medikamentenkombinationen auftreten, neuere Regime führen jedoch seltener zu Fettverteilungsstörungen. Das Risiko für lipodystrophe Veränderungen steigt mit der Dauer der Therapie ebenso wie mit dem Alter der Patienten, dem Ausmaß des Immundefekts sowie einer vorbestehenden Hypertriglyzeridämie (John 2001). Es kann sich allerdings auch unter der Behandlung der akuten HIV-Infektion und sogar während einer so genannten Postexpositionsprophylaxe entwickeln. Kinder können ebenso betroffen sein wie Erwachsene. Die Fettverteilungsstörungen treten manchmal schon kurz nach Therapieeinleitung oder -umstellung auf. Einzelfallberichte beschreiben die o. g. körperlichen Veränderungen sogar bei Patienten, die nie antiretroviral behandelt wurden.

Verbunden mit den körperlichen Veränderungen sind häufig – aber nicht obligat – komplexe metabolische Veränderungen. Dazu gehören periphere und hepatische Insulinresistenz, Glukosetoleranzstörungen, Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie, erhöhte freie Fettsäuren und niedriges „high-density lipoprotein“ (HDL). Nicht selten gehen diese metabolischen Phänomene einer klinischen Fettverteilungsstörung voraus. Die Prävalenz der Insulinresistenz und Glukosetoleranzstörungen liegt in der Literatur je nach Studiendesign und Evaluationsverfahren bei 20 bis 50 % und ist bei Patienten mit abnormaler Fettverteilung am höchsten (Carr 1998, Walli 1998, Behrens 1999, Carr 1999). Die Prävalenz für den Diabetes mellitus ist mit 1–6 % deutlich niedriger.

Hyperlipidämien sind eine häufige Begleiterscheinung antiretroviraler Therapie, vor allem unter der Behandlung mit Proteaseinhibitoren. Auf das bei vielen HIV-Patienten niedrige HDL haben die meisten Kombinationstherapien offenbar keinen weiteren negativen Einfluss. Hypertriglyzeridämien sind häufiger und ausgeprägter zu beobachten als Erhöhungen des Gesamtcholesterins. Beide Formen treten auch als kombinierte Hyperlipidämien auf. Sie bleiben unter unveränderter antiretroviraler Therapie meist nach einer kurzen Progredienz auf einem individuellen Plateau konstant. Dyslipidämien sind unter der Behandlung mit allen zugelassenen Proteaseinhibitoren beschrieben worden. Die Medikamente haben möglicherweise eine unterschiedliche Potenz für die Entwicklung dieser Nebenwirkung. So scheinen zum Beispiel Atazanavir und Amprenavir weniger oft metabolische Komplikationen zu verursachen. Ritonavir löst dagegen relativ häufig Hypertriglyzeridämien aus, die in ihrer Ausprägung mit der Dosis korrelieren. Es wurden Triglyzeriderhöhungen um über 200 % und 30-40 %ige Erhöhungen des Gesamtcholesterins schon nach einwöchiger Therapie mit Ritonavir in Kombination mit NRTIs beobachtet. Lopinavir führte in der Erstlinientherapie zu einer ca. 18%igen Erhöhung des Gesamtcholesterins und einem 40%igen Anstieg der Triglyzeride (Montes 2005). Auch die Patienten in der RESIST-Studie, die den neuen PI Tripanavir erhielten, hatten häufiger pathologische Cholesterin- und Triglyzeriderhöhungen im Vergleich zu den Patienten im Therapiearm mit anderen PI (Hicks 2006). Die Boosterung Lopinavir und Tripanavir mit Ritonavir trägt wahrscheinlich zum ungünstigen Lipidprofil beider Medikamente bei. Die therapieassoziierten Dyslipidämien sind gekennzeichnet durch eine Erhöhung des „low-density lipoprotein“ (LDL) und besonders der „very low-density lipoprotein“ (VLDL) bzw. durch eine Erhöhung von

Apolipoprotein B, CIII und E. Erhöhungen des Lipoproteins (a) sind unter PI--Therapie ebenfalls beobachtet worden (Behrens 1999, Carr 1998).

Hypercholesterinämien treten auch unter Efavirenz auf. Die Gilead 903 Studie zeigte außerdem, dass die Therapie mit D4T+3TC+Efavirenz mit signifikant höheren LDL-Konzentrationen assoziiert war als Tenofovir+3TC+Efavirenz. Schließlich kann schon die asymptomatische HIV-Infektion mit Störungen des Lipidstoffwechsels verbunden sein. Im Verlauf der Erkrankung fallen bei unbehandelten Patienten oft die Gesamtcholesterinwerte und HDL-Werte kontinuierlich, und milde Hypertriglyzeridämien sind nicht selten. Letztere sind wahrscheinlich durch erhöhte Zytokinkonzentrationen (TNFα, IFNγ) sowie eine vermehrte Lipogenese bei beeinträchtigter postprandialer Triglyzerid-Clearance verursacht.

Viele weitere Symptome sind in Assoziation zum Lipodystrophie-Syndrom beschrieben worden. Hierzu gehören u.a. trockene Haut und Lippen, Nageldystrophie, aseptische Knochennekrosen, Osteopenie und Osteoporose. Ihre klinische Relevanz, pathogenetischen Hintergründe und Verbindungen zur Lipodystrophie müssen in zukünftigen Studien untersucht werden.

HAART, Lipodystrophie, kardiovaskuläres Risiko

Die Fettverteilungsstörungen ähneln, zusammen mit den serologischen Veränderungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, sehr der Konstellation des so genannten „metabolischen Syndroms“. Über Kriterien und Konsequenzen der Diagnose eines metabolischen Syndroms ist in der Fachwelt ein heftiger Streit entbrannt. Einigkeit besteht aber darüber, dass zentrale Adipositas, Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie, Hyperlipidämie (hohes LDL, niedriges HDL, hohes Lp(a), Hypertriglyzeridämie) sowie Gerinnungstörungen (Hyperkoagulabilität) etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren sind.

Die größeren, meist retrospektiven und aus Krankenunterlagen erhobenen Untersuchungen zum Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen kommen meist zu widersprüchlichen Aussagen. Beispielsweise zeigte eine amerikanische Studie an über 5.676 ambulanten HIV-Patienten zwischen 1993 und 2001 nach Einführung der PIs eine vermehrte Rate von Angina pectoris, Myokardinfarkten und zerebrovaskulären Ereignissen (Holmberg 2002). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine französische Studie über hospitalisierte Patienten (Mary-Krause 2003). Im Gegensatz dazu fanden andere US-Studien keine vermehrten kardiovaskulären Ereignisse nach der Einführung von HAART oder unter PIs. Verglichen mit geschlechts- und altersentsprechenden seronegativen Kontrollkollektiven scheint aber das kardiovaskuläre Risiko für HIV-infizierte Patienten größer zu sein (Bozzette 2003). Die größte prospektive Studie berücksichtigte elf große Kohorten aus drei Kontinenten mit mehr als 23.000 HIV-Patienten (D:A:D, Data Collection on Adverse events of anti-HIV Drugs). Danach beträgt das adjustierte relative Risiko für einen Myokardinfarkt pro Jahr unter PI-Therapie 1,16 – das entspricht einer Verdoppelung Infarktrisikos nach fünfjähriger PI-Therapie. Die Inzidenz für einen Myokardinfarkt betrug 3,7 pro 1000 Patientenjahre (Friis-Møller 2006). Das Risiko stieg mit der Dauer der Therapie und zwar sowohl in Bezug auf kardiovaskuläre als auch auf zerebrovaskuläre Komplikationen (d'Arminio 2004). Nicht überraschend war in dieser Analyse, dass Rauchen, eine bekannte KHK, ein Diabetes mellitus oder hohe Cholesterinspiegel

ebenfalls mit einem erhöhten Risiko verbunden waren. Das Alter der Patienten, männliches Geschlecht, Nikotinkonsum und bekannte KHK waren in dieser Studie sogar größere Risikofaktoren als HAART (Friis-Møller 2003). In einer anderen Untersuchung zwischen 1993 und 2003 hatten 68 HIV-Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom weniger häufig einen Typ 2 Diabetes, seltener eine Hyperlipidämie und günstigere Prognose-Scores (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI) als die Kontrollgruppe. HIV-Patienten hatten jedoch häufiger eine Eingefäßerkrankung und fielen mit einer sehr hohen Restenoserate nach PTCA auf (Hsue 2004). Zusammenfassend zeigt die D:A:D Studie eindeutig, dass die „nur" 345 beobachteten Herzinfarkte bei 94.469 Patientenjahren angesichts des bewiesenen günstigen Einfluss der antiretroviralen Therapie auf Morbidität und Mortalität als seltene Komplikation zu werten sind.

Die sonografische Messung der Arterienwanddicke oder Endothelfunktion kann Indizien für eine Koronarerkrankung bzw. für eine Assoziation zwischen antiretroviraler Therapie und Atherosklerose liefern. Als Endotheldysfunktion wird eine verringerte oder fehlende dilatative Antwort des Endothels auf einen ischämischen oder mechanischen Reiz bezeichnet. Sie gilt als früher Indikator für eine Atherosklerose.

Einige Studien beschreiben mit Hilfe sonografischer Techniken vermehrte atherosklerotische Veränderungen unter antiretroviraler Kombinationstherapie, insbesondere unter PIs, und stärken damit die Daten der D:A:D Studie (Currier 2005). Auf die zentrale Frage, bei welchem HIV-Patienten zu welchem Zweck und mit welchem Erfolg eine Intervention ratsam erscheint, gibt es derzeit jedoch keine eindeutige Antwort. Die Experten des amerikanischen National Cholesterol Education Program (NCEP) geben Empfehlungen für Lipiderkrankungen in der „Normalbevölkerung". An diesen in 2001 nochmals verschärften Empfehlungen orientierte sich auch das Expertenpanel der Adult AIDS Clinical Trials Group (Dube 2003). Wie und ob diese Empfehlungen jedoch im Detail auf das Kollektiv der HIV-Patienten angewendet werden können, darüber ist wenig Gesichertes bekannt (Stein 2003). Zwar ist die Annahme nicht völlig unbegründet, dass eine Hyperlipidämie bei HIV-infizierten und HIV-negativen Personen ähnliche Langzeitkonsequenzen hat, aber schon Aspekte wie die Dauer der Hyperlipidämie oder der Einfluss der Therapieumstellungen im Laufe einer langen HIV-Behandlung (temporärer Wechsel oder gar Normalisierung von Fettstoffwechselstörungen?) könnten die Risikokalkulation für die nächsten 10 Jahre beeinflussen (Behrens 2005). Vielleicht gibt es eines Tages ähnlich den „Package years" für Raucher die „Lipid years" für HIV-Patienten.

Diese vorläufigen Empfehlungen müssen also kritisch hinterfragt und in klinischen Studien untersucht werden. Über mögliche Arzneimittelinteraktionen liegen bislang nur unzureichende Ergebnisse weniger Pilotstudien vor (*siehe Therapie*). Außerdem ist das Fehlen von Interaktionen zwischen HAART und z. B. einigen Statinen noch kein Argument, eine lipidsenkende Therapie einzusetzen. Die Evaluation von vorbestehenden oder kumulierenden Risikofaktoren vor und während der HIV-Therapie gewinnt aber zunehmend an Bedeutung. HAART erhöht durch die anhaltende Senkung der HIV-assoziierten Mortalität einen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor: Das Alter der Patienten.

Pathogenese

Für das Verständnis der komplexen Stoffwechselveränderungen ist es hilfreich, Teilaspekte des gesamten Syndroms gesondert zu betrachten (Adipozyten/ Fettverteilung, Hyperlipidämie, Kohlenhydratstoffwechsel). Darüber hinaus ist das Lipodystrophie-Syndrom nicht als ein stereotypes und monokausales Syndrom anzusehen, sondern eher als eine Zusammensetzung diverser klinischer Veränderungen. Aus den bisherigen Studien sind vermutlich zwei grundlegende Annahmen gerechtfertigt: Erstens sind Lipoatrophie und Lipoakkumulation wahrscheinlich nicht (oder nur teilweise) Ergebnisse gemeinsamer pathophysiologischer Prozesse; zweitens haben NRTIs, NNRTIs und PIs unterschiedlich ausgeprägte, wahrscheinlich überschneidende, sicher aber synergistische Effekte auf die Aspekte des Lipodystrophie-Syndroms (Nolan 2001, Mallon 2003).

NRTIs und Lipodystropie

Die Fettverteilungstörungen, die bei ausschließlich NRTI-behandelten Patienten beobachtet werden, unterscheiden sich von denen, die vorwiegend unter PIs auftreten. Der periphere, subkutane Fettverlust ist die dominierende klinische Erscheinung der NRTI-Therapie. Obwohl in einigen Studien auch eine geringe Zunahme des abdominellen Fettgewebes beobachtet wurde, ist dieser Effekt deutlich geringer als unter PIs (Mallal 2000). In Hinblick auf die metabolische Komponente ist ein unabhängiger Effekt von NRTI auf den Lipidmetabolismus wohl nur gering und bei der Entwicklung der Insulinresistenz nicht auszuschließen. So sind milde Anstiege von Triglyzeriden, LDL und ein weiterer Abfall von HDL unter NRTI-Therapie gefunden worden. Die Zugabe von z. B. D4T zu einer bestehenden Zweifach-PI-Behandlung hat zwar zu keinem (weiteren) Anstieg von Cholesterin oder Triglyzeriden geführt, doch finden sich in der Gilead 903 Studie Hinweise darauf, dass D4T in Kombination mit 3TC+Efavirenz Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie begünstigt.

Erklären lassen sich lipodystrophe Veränderungen vielleicht durch die mitochondriale Toxizität bzw. die so genannte „pol-γ-Hypothese“ (Brinkman 1999; siehe auch das folgende Kapitel). Zur Aufrechterhaltung der bioenergetischen Funktionen in allen metabolisch aktiven Zellen ist eine kontinuierliche Polymerase γ-vermittelte mitochondriale (mt) DNA-Synthese notwendig. Die mitochondriale DNA-Polymerase-γ hat sowohl eine DNA- als auch RNA-abhängige DNA-Polymeraseaktivität. Letztere ist wahrscheinlich Grund für die HIV-Reverse-Transkriptase-Aktivität und damit die Inhibition durch NRTIs. Mechanismen der NRTI-induzierten mitochondrialen Dysfunktion beinhalten kompetitive Inhibition mit resultierender mtDNA-Depletion, Einbau in mtDNA mit vorzeitigem Kettenabbruch, Beeinträchtigung mitochondrialer Enzyme, Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung und Apoptoseinduktion. Es gilt als sicher, dass diese Mechanismen auch weiteren NRTI-Nebenwirkungen mit anderen Organmanifestationen zugrunde liegen (z. B. Myopathie, Hyperlaktatämie, mikrovesikuläre Steatose, Steatohepatitis mit Laktatazidose). Vielleicht sind noch zusätzliche oder alternative Mechanismen, wie z. B. die Störung der Genregulation von Mitochondrien und Adipozyten beteiligt (Mallon 2005).

Proteaseinhibitoren und Lipodystrophie

PIs sind vor allem für die metabolischen Veränderungen des Lipodystrophie-Syndroms verantwortlich. Viele Studien belegen den Anstieg der Triglyzeride und triglyzeridreichen Lipoproteine (VLDL) begleitet von LDL-Erhöhungen nach Beginn einer PI-Behandlung bzw. die Besserung nach Beendigung oder Ersatz des PIs durch Abacavir oder Nevirapin. Begleitet werden die hyperlipämischen Veränderungen häufig von Hyperinsulinämie und Insulinresistenz. *In vitro* Experimente zeigen, dass Saquinavir, Indinavir und Ritonavir über eine Inhibition der humanen Proteasomen die Degradierung von Apolipoprotein B (ApoB) beeinflussen und es unter hohen Spiegeln von Fettsäuren dann zu einer vermehrten zellulären Ausschüttung von ApoB kommt (Liang 2001). Isotopenuntersuchungen *in vivo* zeigen, dass es unter PIs zu einem drastisch erhöhten Umsatz freier Fettsäuren mit erhöhter Lipolyse und eingeschränkter Clearance Triglyzerid-reicher VLDL und Chylomikronen kommt (Sekhar 2002). Diese Phänomene weisen auf einen gestörten insulingesteuerten postprandialen Lipidmetabolismus hin, da Insulin normalerweise die Aufnahme freier Fettsäuren sowie die Triglyzeridsynthese steigert, die Fettoxidation zugunsten der Glukoseoxidation bremst und die Lipolyse inhibiert. Es ist aber nicht völlig geklärt, ob initial eine gestörte Insulinwirkung zur Störung des Lipidhaushaltes führt oder umgekehrt. Sicherlich können die Lipidstörungen, insbesondere die erhöhten freien Fettsäuren maßgeblich zum Ausmaß der peripheren Insulinresistenz der Skelettmuskulatur beitragen (van der Valk 2001, Gan 2002, Meininger 2002, Torriani 2005). Zahlreiche *in vitro* Untersuchungen haben gezeigt, dass nahezu alle PIs direkt Insulinresistenz in Adipozyten verursachen können. Vierwöchige Kurzzeitbehandlungen, ja sogar einmalige Gaben von Indinavir führten in gesunden Probanden zu einer akut reduzierten insulinvermittelten Gesamtkörper-glukoseaufnahme - gemessen im sog. „hyperinsulinämisch-euglykämischen clamp“ (Noor 2001). Ein wahrscheinlicher Mechanismus ist dabei die Inhibition von Glukosetransportmolekülen (GLUT4) (Murata 2002, Noor 2002). Unter Umständen tragen auch Störungen der Insulinfreisetzung zur gestörten Glukosehomeostase bei (Koster 2003). Andere Mechanismen, z. B. eine beeinträchtigte Glukosephosphorylierung können während der Entwicklung lipodystropher Veränderungen hinzukommen (Behrens 2002). Die periphere Insulinresistenz trägt möglicherweise auch zu einer weiteren Erhöhung des Ruheenergieumsatzes bei.

HIV und Wirtsfaktoren

Zahlreiche Studien haben zusätzliche Veränderungen bei Patienten mit Lipodystrophie-Syndrom beschrieben, die pathogenetisch vermutlich relevant, jedoch ursächlich noch nicht genau zugeordnet sind (Addy 2003). Die Konzentrationen von Adiponektin und Leptin, beides Substanzen die von Adipozyten freigesetzt werden, korrelierten z. B. in zahlreichen Studien mit Parametern der Fettverteilungsstörungen und des Glukose- und Fettmetabolismus (v. a. Hypoadiponektinämie und Hypoleptinämie bei Lipoatrophie). Eine Hypoadiponektinämie könnte als primärer Faktor zur Lipodystrophie und Insulinresistenz beitragen. Auch für Konzentrationen von TNFα, oder die Genexpression von PPAR-γ, PPAR-γ co-activator 1 (PGC-1), IL-6, und CD45 sind Veränderungen im Blut oder Fettgewebe von Lipodystrophie-Patienten beschrieben worden (Kannisto 2003, Lihn 2003). Ob diese Phäno-

mene jedoch ursächlich zu den Erscheinungen des Lipodystrophie-Syndroms beitragen oder deren Folgen sind, ist derzeit noch unklar.

Diagnostik

Über die Frage, welche metabolischen Parameter wie häufig und vor allem mit welcher Konsequenz bei HIV-Patienten vor/unter HAART gemessen werden sollen, gehen die Auffassungen auseinander. Die Diagnose basiert daher im klinischen Alltag meist auf den Symptomen und Beschreibungen der Patienten. Je schlimmer und rascher die Veränderungen, desto leichter die Diagnose. Das mag für den klinisch erfahrenen HIV-Behandler oft ausreichen, für die Planung und Interpretation klinischer Studien ist es fatal. Außerdem erscheint das Lipodystrophie-Syndrom oft als ein schleichender Prozess, der schon lange vor klinisch offensichtlichen Symptomen begonnen hat. **Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.**Zudem gibt es keine objektiven Methoden, die unzweifelhaft die Diagnose eines Lipodystrophie-Syndroms erlauben. Zu groß sind interindividuelle Schwankungen im Hinblick auf eine „normale“ Verteilung von peripherem und zentralem Fettgewebe. Dennoch kann regionales Fett mittels „dual energy x-ray absorptiometry“ (DEXA), CT, MRT oder Sonografie bestimmt werden. Mit diesen Methoden sind Veränderungen der Fettverteilung im Vergleich zu Kontrollgruppen schon messbar, bevor sie klinisch manifest werden.

Einfacher – aber auch ungenauer – sind anthropometrische Methoden. Die Messung des Taillenumfangs (waist circumference) ist sensitiver und spezifischer als der Taillen-Hüft-Quotient (waist-to-hip ratio). Hautfaltendickemessungen sind leicht und nebenwirkungsfrei, sollten aber durch eine mit dieser Technik erfahrene Person erhoben werden.

Die bildgebenden Techniken reichen von sagittalen Scans des Abdomens oder der Extremitäten bis hin zu komplexen dreidimensionalen Rekonstruktionen. Sie sind häufig nicht verfügbar, technisch aufwendig, teilweise sehr kostspielig und für die Diagnose des Lipodystrophie-Syndroms nicht standardisiert. Die DEXA hat sich z. B. in epidemiologischen Studien als wertvoll für die Messung des Extremitätenfetts erwiesen, kann jedoch am Stamm nicht zwischen subkutanem und viszeralem Fett unterscheiden. Sie misst Knochen, Muskeln und Fettgewebe aufgrund ihrer unterschiedlichen Dichten bzw. Strahlendurchlässigkeit. Zusammenfassend sind DEXA, CT und MRT bis auf Ausnahmesituationen (atypische Fettpolster wie z. B. Stiernacken oder zur Differentialdiagnose raumfordernder maligner Prozesse oder Infektionen etc.) nur in klinischen Studien sinnvoll. Eine Messung der Körperzusammensetzung durch eine Bioimpedanzanalyse ist für die Diagnose von Fettverteilungsstörungen ungeeignet.

Mit Hilfe einiger der genannten bildgebenden Methoden hat eine große internationale Multizenterstudie neue Kriterien zur Definition des Lipodystrophie-Syndroms zusammengefasst (Carr 2003). Die Ergebnisse berücksichtigen Alter, Geschlecht, Dauer der HIV-Infektion, Taillen-Hüft-Quotient, Anionenlücke, HDL, Stamm-Extremitätenfett-Quotient sowie den Quotient von intra- und extraabdominellem Fett. Metabolische Parameter spielen hier im Gegensatz zu früheren Definitionsversuchen eine nur noch untergeordnete Rolle. Mit Hilfe dieser Parameter ist die Diagnose des Lipodystrophie-Syndroms mit einer Sensitivität von 79 % und einer Spe-

zifität von 80 % zu bestimmen. Obwohl dieses Modell vorwiegend für wissenschaftliche Studien gedacht ist, ergeben alternative Varianten des Scoringsystems ohne bildgebende Daten ebenfalls gute Ergebnisse (für weitere Informationen siehe http://www.med.unsw.edu.au/nchecr).

Patienten sollten routinemäßig auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, arteriellen Hypertonus, Adipositas und Diabetes mellitus befragt bzw. untersucht werden. Wichtig ist dabei, auch die Familienanamnese zu berücksichtigen. Für die aussagekräftige Messung von Triglyzeriden und Cholesterin sollte der Patient immer nüchtern sein (minimal 8 Stunden nach letzter Nahrungsaufnahme). Sie sollte vor Therapiebeginn und mindestens alle 3-6 Monate nach Beginn der antiretroviralen Behandlung durchgeführt werden. Bei persistierender Hypercholesterinämie empfiehlt sich eine weitere Messung von LDL und HDL.

Die Bestimmung der Nüchternglukose sollte routinemäßig bei allen HIV-Patienten durchgeführt werden. Ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) ist ein adäquates Verfahren zur Messung einer Insulinresistenz oder Glukosetoleranzstörung. Er erscheint angebracht bei dem Verdacht auf eine periphere Insulinresistenz wie z. B. bei Adipositas (BMI > 27 kg/m^2), früherem Gestationsdiabetes oder Nüchternglukosewerten zwischen 110 und 126 mg/dl („impaired fasting glucose“).

Die Diagnose eines Diabetes mellitus ergibt sich bei einer Nüchternglukose über 126 mg/dl, bei Glukosewerten über 200 mg/dl gleich ob nüchtern oder nicht, oder einem 2-Stunden-Wert im OGTT von über 200 mg/dl. Immer sollten auch andere auslösende bzw. verstärkende Faktoren einer Dyslipidämie und/oder Insulinresistenz berücksichtigt werden (Alkohol, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Nieren- und Lebererkrankungen, Hypogonadismus, Begleitmedikation wie z. B. Steroide, Betablocker, Thiaziddiuretika etc.).

Therapie

Die Indikationen und Ziele einer Behandlung des Lipodystrophie-Syndroms unter antiretroviraler Therapie müssen weiter in klinischen Studien definiert und evaluiert werden. Die bisherigen Versuche, die körperlichen Veränderungen z. B. durch Therapieumstellung zu verbessern oder gar rückgängig zu machen, waren nur eingeschränkt erfolgreich. Besonders der periphere Fettverlust scheint resistent gegenüber therapeutischen Maßnahmen zu sein, Besserungen zeigen sich oft erst nach Monaten bis Jahren. Die metabolischen Veränderungen ließen sich eher günstig beeinflussen (siehe Tabelle 1).

Der klinische Nutzen einer lipidsenkenden oder insulinsensitivierenden Therapie für Patienten mit HIV-assoziierter Lipodystrophie ist aufgrund der derzeitigen Studienlage nicht belegt. Im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko antiretroviral behandelter HIV-Patienten hat die amerikanische AIDS Clinical Trial Group (ACTG) Empfehlungen für HIV-Patienten mit metabolischen Veränderungen publiziert, die sich an die „National Cholesterol Education Program“ (NCEP)-Richtlinie von 2001 zur Primär- und Sekundärprävention koronarer Herzerkrankung seronegativer Patienten anlehnen (siehe Tabelle 2). Sie sind kein Gebot und sollen als vorläufige Orientierung dienen, deren kontrollierte Evaluierung bei HIV-Infektion dringend erforderlich ist.

Tabelle 1. Therapeutische Optionen bei HIV-assoziierter Lipodystrophie und metabolischen Komplikationen

Allgemeine Maßnahmen (Diät, körperliche Betätigung, Nikotinentwöhnung)
Umstellung der HAART – Ersatz des Proteaseinhibitors, Ersatz des Thymidinanalogons
Statine, z. B. Atorvastatin (Sortis®) oder Pravastatin (Pravasin®)
Fibrate, z. B. Gemfibrozil (Gevilon®) oder Bezafibrat (Cedur®)
Metformin (z. B. Glucophage®)
Rekombinante humane Wachstumshormone (z. B. Serostim®)
Chirurgische Maßnahmen

Tabelle 2. Vorläufige Therapieempfehlungen für HAART-assoziierte Hyperlipidämien

	Empfehlung		
Risikokategorie	Angestrebtes LDL	Diät, Ausdauer-sport, Nikotinka-renz wenn LDL	Medikamentöse Therapie wenn LDL
KHK oder Risikoäquivalent	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl[a]
≥ 2 Risikofaktoren + 10-Jahresrisiko ≤ 20%			
10-Jahresrisiko 10-20 %	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl
10-Jahresrisiko <10 %	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
0-1 Risikofaktor	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl[b]

RF: Risikofaktoren für KHK.

Anmerkungen: Patienten ohne KHK, aber mit einem ähnlichen 10-Jahres Risiko (> 20 %), und Patienten mit anderen Formen atherosklerotischer Erkrankungen werden als Patienten mit einem „KHK-Risikoäquivalent" eingestuft. Therapeutische Lifestyle-Änderungen beinhalten Umstellung der Ernährung und körperliches Ausdauertraining. Primäres Ziel ist die Reduktion des LDL. Die Reduktion des Non-HDL-Cholesterins ist sekundäres Ziel, wenn die Triglyzeridwerte > 200 mg/dl sind. Die Zielwerte für das Non-HDL-Cholesterin liegen 30 mg/dl höher als die für das LDL.

[a] Bei LDL-Werten von 100-129 mg/dl ist die medikamentöse Therapie optional

[b] Bei LDL-Werten von 160-189 mg/dl ist die medikamentöse Therapie optional

Zunächst empfiehlt sich bei jedem Patienten vor und 3-6 Monate nach der Einleitung oder Umstellung einer antiretroviralen Therapie ein Profil aus mindestens Cholesterin, HDL und Triglyzeriden (nüchtern), wenn möglich auch LDL. Daran werden die Risikofaktoren ermittelt; ihre Anzahl ist wichtig für die therapeutischen Überlegungen. Zu den Risikofaktoren zählen Zigarettenkonsum, arterieller Bluthochdruck (≥ 140 mm Hg) oder antihypertensive Therapie, HDL < 40 mg/dl, KHK in der Familienanamnese (männlicher Verwandter ersten Grades < 55 Jahre, weiblicher Verwandter ersten Grades < 65 Jahre) und Alter (> 45 Jahre für Männer, >55 Jahre für Frauen). Bei einem HDL von ≥ 60 mg/dl kann ein Risikofaktor abgezogen werden. Aus der Anzahl dieser Risikofaktoren lässt sich nun ein 10-Jahres Risiko (besonders für US-Amerikaner?) basierend auf den Daten Framingham Heart Study kalkulieren (http://hin.nhlbi.nih.gov/atpiii/calculator.asp). Aus diesem Risiko und dem Vorliegen einer KHK oder eines Diabetes mellitus Typ 2 (gilt neuerdings als KHK-Äquivalent) ergeben sich die angestrebten LDL-Zielwerte (Tabelle).

Bemerkenswert an diesen aktuellen Therapieempfehlungen ist u.a. die neue Berücksichtigung des „Non-HDL-Cholesterins“ (Gesamtcholesterin minus HDL), das als unabhängiger Indikator für drohende kardiovaskuläre Komplikationen gilt. Das Non-HDL-Cholesterin umfasst alles Cholesterin, das in den derzeit als atherogen eingestuften Lipoproteinen transportiert wird (LDL, VLDL, IDL, Lipoprotein (a)).

Allgemeine Maßnahmen

Diätetische Maßnahmen werden allgemein als erste Therapieoption der Hyperlipidämie empfohlen (v.a. bei Hypertriglyzeridämie). Sie sollten nach Möglichkeit auch Bestandteil einer erweiterten medikamentösen Lipidsenkung sein. Dazu gehört z. B. die Reduktion des Fettanteils an der Gesamtkalorienaufnahme auf 25-35 %. Eine Ernährungsberatung des Patienten und ggf. der Lebenspartner durch geschultes Personal ist erstrebenswert. Patienten mit extremer Hypertriglyzeridämie (> 1000 mg/dl) sollte wegen der Gefahr einer Pankreatitis (v.a. bei positiver Anamnese oder weiteren Risikofaktoren) mindestens zu einer fettarmen Ernährung und Alkoholverzicht geraten werden (z. B. Ersatz von tierischen Fetten durch Omega-3 gesättigte Fettsäuren wie in Fischölprodukten (De Truchis 2005), mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie in Olivenöl). Regelmäßige körperliche Aktivität kann sich bei HIV-Patienten günstig auf Triglyzeride, Insulinresistenz und evtl. auch abnormale Fettverteilung auswirken und ist unbedingt zu empfehlen. Regelmäßiges körperliches Ausdauertraining, kombiniert mit der Ernährungsumstellung bei HIV-Patienten, kann die Cholesterin- und Triglyzeridwerte um 11-18 % bzw. 25 % reduzieren (Barrios 2002, Driscoll 2004). Nikotinabusus ist zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos strikt zu vermeiden.

Spezifische Maßnahmen

Da PIs als eine bedeutende Ursache für die metabolischen Nebenwirkungen angesehen werden müssen, liegt es nahe, sie gegen alternative antiretrovirale Medikamente auszutauschen. Tatsächlich hat der Wechsel zu einer Dreifach-NRTI oder 2 NRTI+1NNRTI-Kombination in einigen sogenannten „*Switch-Studien*“ eine Verbesserung (selten Normalisierung) von Serumlipiden und/oder Insulinresistenz gebracht (siehe *Antiretrovirale Therapie*, Seite 95). Die lipodystrophen Veränderungen zeigten sich dagegen klinisch auch nach Monaten meist unbeeinflusst oder nur wenig gebessert, und nur in der bildgebenden Diagnostik ergaben sich leichte Verbesserungen. Im erfolgreichsten scheint der Ersatz von D4T durch z. B. Tenofovir oder Abacavir (Moyle 2006) bzw. eine Therapie ganz ohne NRTI (Murphy 2005). Die günstigsten metabolischen Verbesserungen mit Rückgang der Hyperlipidämie und Insulinresistenz zeigten sich bei einem Wechsel zu Nevirapin oder Abacavir bzw. dem Ersatz von D4T in der Therapiekombination. Auch innerhalb der Gruppe der PIs sind Umstellungen möglich, bei einer ausgeprägten Hyperlipidämie z. B. auf Atazanavir, ohne dass man ein virologisches Versagen von zuvor effektiv behandelten Patienten befürchten müsste (Moebius 2005, Martinez 2005). Diese Wechseloptionen sind jedoch nicht immer erfolgreich und können nicht generell empfohlen werden. Die Entscheidung dazu muss im Hinblick auf die antiretrovirale Vortherapie, HI-Viruslast und Resistenzsituation sowie den klinischen Wert des angestrebten „metabolischen Zieles“ individuell abgewogen werden. So war z. B.

die effektive Senkung der HI-Viruslast unter die Nachweisgrenze Einschlussvoraussetzung in nahezu allen Switch-Studien.

HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren (Statine) sind in Pilotstudien zusammen mit Ernährungsumstellungen erfolgreich bei HIV-Patienten v.a. mit Hypercholesterinämie eingesetzt worden. Aufgrund gemeinsamer Metabolisierungswege von PIs (sowie Itraconazol, Erythromycin, Diltiazem u.v.a.m.) und vieler Statine über das Cytochrom P450 3A4 sind jedoch unerwünschte Medikamentenwirkungen (Leber- und Muskelenzymerhöhungen etc.) durch einen massiven Anstieg der Statinspiegel möglich. Begrenzte pharmakokinetische Studien empfehlen den vorsichtigen Einsatz von z. B. 10 mg Atorvastatin (Sortis®), 20 mg Pravastatin (Pravasin®) oder 40 mg Fluvastatin (Locol®) pro Tag. Die Dosis kann dann vorsichtig gesteigert werden, was effektiver zu sein scheint als das Ersetzen eines PIs (Calza 2005). Dagegen sollten Lovastatin (Mevinacor®) und Simvastatin (Zocor®) nicht zusammen mit PIs eingenommen werden. Statine bieten sich bei hohen LDL-Werten oder erhöhten Non-LDL-Werten und Triglyzeriden zwischen 200-500 mg/dl an (Stein 2004, Dube 2003). Sie haben auch einen moderat günstigen Effekt auf erhöhte Triglyzeride und sind bei kombinierten Hyperlipidämien indiziert. Pravastatin hatte in einer Studie darüber hinaus einen günstigen Effekt auf das periphere Fettgewebe (Mallon 2006). Über Ezetemib (Ezetrol®) wurde in einer offenen Studie berichtet – es soll zusammen mit Pravastatin einen guten Effekt auf die Senkung des LDL haben (Negredo 2006). Ein negativer Einfluss auf die Resorption von Nevirapin und Lopinavir wurde nicht beobachtet, aber die Interaktion von Ezetemib sollte sicher in größeren prospektiven Studien untersucht werden.

Fibrate wie Gemfibrozil (Gevilon®; 600 mg zweimal tgl.) oder Bezafibrat (Cedur®; 200 mg zweimal tgl.) sind besonders effektiv zur Triglyzeridsenkung (Rao 2004; Badiou 2004; Miller 2002). Sie sollten v. a. bei Patienten mit exzessiver Hypertriglyzeridämie (>1000 mg/dl) eingesetzt werden, wenn konservative Maßnahmen nicht ausreichen. Die Erfahrungen bei HAART-assoziierten Dyslipidämien sind ähnlich limitiert wie für Statine. Unter Fibraten kann man bei HIV-Patienten mit einer Senkung der Triglyzeride von im Mittel bis zu 50 % rechnen (Calza 2003, Calza 2005). Je höher die Ausgangswerte, desto ausgeprägter die Senkung. Interaktionen über das Cytochromsystem sind nicht zu erwarten, wohl aber überschneidende Nebenwirkungen mit Statinen, weshalb die Kombination Gefahren birgt (Rhabdomyolyse, Lebertoxizität).

Nikotinsäure wird für die Erstlinientherapie bei HIV-Patienten und besonders solchen mit Lipoatrophie nicht empfohlen, da sie u. a. eine Insulinresistenz verursachen oder verschlimmern kann (Gerber 2004). Ob HIV-Patienten mit einer grenzwertigen (200-400 mg/dl) oder einer starken (400-1000 mg/dl) Hypertriglyzeridämie zur Senkung des KHK-Risikos überhaupt behandelt werden sollten, ist derzeit unklar, auch wenn die amerikanischen Empfehlungen bei solchen Patienten die Therapie des non-HDL-Cholesterins als sekundäres Ziel ansehen (siehe oben).

Metformin (Glucophage®, Dosierung z. B. 2 x 500 oder 2 x 750 mg tgl.) ist in zwei Studien zum Lipodystrophie-Syndrom eingesetzt worden. Es zeigte einen positiven Effekt auf Insulinresistenz sowie eine tendenzielle Reduktion des intraabdominellen (aber auch subkutanen) Fettgewebes. Außerdem kann es zusammen mit Ausdauertraining die muskuläre Verfettung rückgängig machen (Driscoll 2004).

Thiazolidine wie z. B. Rosiglitazone (Avandia®) oder Pioglitazone (Actos®) erhöhen über eine Stimulation des PPAR-γ u. a. die Insulinsensitivität. Ihr Einsatz bei HIV-Patienten wurde kürzlich in Studien geprüft, die zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Zusammenfassend zeigen sie positive Effekte auf die Insulinresistenz, jedoch negative Einflüsse auf die Serumlipide und eher widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich einer Besserung der Fettverteilungsstörung (Sutinen 2003, Carr 2004, Hadigan 2004, Cavalcanti 2005). Lediglich Pioglitazone führte in einer Studie zur peripheren Fettvermehrung und hatte keinen negativen Einfluss auf die Lipide (Slama 2006). Klinisch evidente Verbesserungen der Lipoatrophie sind vielleicht erst über einen längeren Beobachtungszeitraum nachzuweisen. Zu Denken gibt auch die Beobachtung, dass Rosiglitazone die Bioverfügbarkeit von Nevirapin, nicht aber von Efavirenz oder Lopinavir verringert (Oette 2005). Derzeit können Thiazolidine nicht generell für die Behandlung der Lipoatrophie empfohlen werden, sollten ggf. aber bei diabetischen Patienten berücksichtigt werden.

Rekombinante humane Wachstumshormone (HGH, z. B. Serostim®, 4-6 mg/d s.c.) sind in verschiedenen Studien über 8-12 Wochen erfolgreich zur Reduktion ausgeprägter viszeraler Fettansammlungen getestet worden. Leider waren die Effekte nach Absetzen nicht von Bestand. Daten zu einer Erhaltungstherapie mit evtl. niedrigerer Dosierung liegen noch nicht vor (Kotler 2004). Mögliche Nebenwirkungen sind Arthralgien, Ödeme, periphere Insulinresistenz und Hyperglykämien. In einer kleinen Studie war die Gabe von rekombinantem „growth hormone releasing hormone“ effektiv und nebenwirkungsärmer.

Chirurgische Interventionen (z. B. Fettabsaugung) sind bei lokaler subkutaner Fettakkumulation erfolgversprechend, jedoch sind Rezidive und operative Sekundärkomplikationen nicht selten. Plastische Eingriffe zur Korrektur der fazialen Lipoatrophie mit recht kostspieligen Injektionen von Polylaktat, Polyvinyl Gel oder autologen Fettzellen (wenn ausreichend vorhanden) wurden vereinzelt durchgeführt (Guaraldi 2004, Mest 2004, Casavantes 2004). Die meist viermalige Unterspritzung mit poly-L-lactic acid (New-Fill®) bei ausgeprägter Lipoatrophie im Gesicht wurde in mehreren Studien an über 200 Patienten untersucht (Lafaurie 2003, Valantin 2003) und hat aufgrund ihrer Erfolgsrate eine Zulassung von der FDA für die Behandlung der fazialen Lipoatrophie erhalten (Sculptra®). Nach den Ergebnissen der Ultrasonografie und der Befragung der Patienten in diesen Studien scheint diese Methode für einige eine erfolgversprechende Option zu sein. Sie gehört in erfahrene chirurgische Hände, um negative Langzeitergebnisse zu vermeiden.

Literatur

1. Addy CL, Gavrila A, Tsiodras S, Brodovicz K, Karchmer AW, Mantzoros CS. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus –infected patients treated with highly acitve antiretroviral therapy. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:627-36. http://amedeo.com/lit.php?id=12574192
2. Badiou S, Merle De Boever C, Dupuy AM, et al. Fenofibrate improves the atherogenic lipid profile and enhances LDL resistance to oxidation in HIV-positive adults. Atherosclerosis 2004; 172: 273-279. http://amedeo.com/lit.php?id=15019537
3. Barrios A, Blanco F, Garcia-Benayas T et al. Effect of dietary intervention on highly active antiretroviral therapy-related dyslipemia. AIDS 2002; 16: 2079-2081. http://amedeo.com/lit.php?id=12370508
4. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. AIDS 1999; 13:F63-70. http://amedeo.com/lit.php?id=10416516
5. Behrens GM, Stoll M, Schmidt RE. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what is it, what causes it and how can it be managed? Drug Saf 2000; 23:57-76. http://amedeo.com/lit.php?id=10915032
6. Behrens GMN, Boerner AR, Weber K, et al. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle causes insulin resistance in HIV-1 infected patients with lipodystrophy. J Clin Invest 2002; 110:1319-1327. http://amedeo.com/lit.php?id=12417571
7. Behrens GMN. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med 2005; 352:1721-1722. http://amedeo.com/lit.php?id=15843678

8. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 2003; 348:702-10. http://amedeo.com/lit.php?id=12594314

9. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss, P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. Lancet 1999; 354:1112-1115. http://amedeo.com/lit.php?id=10509516

10. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. AIDS 2003; 17: 851-859. http://amedeo.com/lit.php?id=12660532

11. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Comparison between switiching therapy from protease inhibitors to a NNRTI and lipid-lowering therapy with pravasin or bezafibrate for the management of HAART-related dyslipidemia. Abstract 859, 12th CROI 2005, Boston.

12. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. Lancet 2003; 361:726-35. http://amedeo.com/lit.php?id=12620736

13. Carr A, Law M. An objective lipodystrophy severity grading scale derived from the Lipodystrophy Case Definition Score. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33:571-576. http://amedeo.com/lit.php?id=12902800

14. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998; 12:F51-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9619798

15. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. Lancet 1999; 353:2093-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10382692

16. Carr A, Workman C, Carey D, et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipoatrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004; 363:429-38. http://amedeo.com/lit.php?id=14962523

17. Casavantes LC, Gottlieb M. Bio-Alcamid, a high-volume injectable posthesis for facial reconstruction in HIV-related lipoatrophy: a report on 100 patients. Antivir Ther 2004; 9:L37.

18. Cavalcanti R, Kain K, Shen S, Raboud J, Walmsley S. A randomized placebo controlled trial of rosoglitazone for the treatment of HIV lipodystrophy. Abstract 854, 12th CROI 2005, Boston.

19. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. AIDS 2005; 19: 927-33. http://amedeo.com/lit.php?id=15905673

20. d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. AIDS 2004; 18: 1811-1817. http://amedeo.com/lit.php?id=15316342

21. De Truchis P, Kirstetter M, Perier A, et al. Treatment of hypertriglyceridemia in HIV-infected patients under HAART by (n-3)polyunsaturated fatty acids: A double-blind randomized prospective trial in 122 patients. Abstract 39, 12th CROI 2005, Boston.

22. Driscoll SD, Meininger GE, Lareau MT, et al. Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. AIDS 2004, 18: 465-473. http://amedeo.com/lit.php?id=15090799

23. Dube MP, Stein JH, Aberg JA et al. for the Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommitteea and HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. Clin Infect Dis 2003; 37: 613-627. http://amedeo.com/lit.php?id=12942391

24. Friis-Moller N, Sabin CA et al. for the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group.Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 349: 1993-2003 http://amedeo.com/lit.php?id=14627784

25. Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr W et al. Exposure to PI and NNRTI and risk for myocardial infarction: Results form the D:A:D study. Abstract 114, 13th CROI 2006, Denver

26. Gan SK, Samaras K, Thompson CH, et al. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. Diabetes 2002; 51:3163-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12401706

27. Gerber MT, Mondy KE, Yarasheski KE, et al. Niacin in HIV-infected individuals with hyperlipidemia receiving potent antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004; 39: 419-25. http://amedeo.com/lit.php?id=15307011

28. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med 2005; 352:48-62. http://amedeo.com/lit.php?id=15635112

29. Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, et al. Prospective, partially-randomized, 24-week study to compare the efficacy and durability of different surgical techniques and interventions for the treatment of HIV-related facial lipoatrophy. Antivir Ther 2004; 9:L9.

30. Hadigan C, Yawetz S, Thomas A, et al. Metabolic effects of rosiglitazone in HIV lipodystrophy: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2004; 140:786-94. http://amedeo.com/lit.php?id=15148065

31. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. Lancet 2006; 368: 466-75. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16890833

32. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. Lancet 2002; 360:1747-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12480430

33. Hsue PY, Giri K, Erickson S, et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. Circulation 2004; 109: 316-319. http://amedeo.com/lit.php?id=14718406

34. John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. Antivir Ther 2001; 6:9-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11417766

35. Kannisto K, Sutinen J, Korsheninnikova E, et al. Expression of adipogenic transcription factors. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator, IL-6, and CD45 in subcutaneous adipose tissue in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy. AIDS 2003; 17:1753-62. http://amedeo.com/lit.php?id=12891061

36. Koster JC, Remedi MS, Qiu H, Nichols CG, Hruz PW. HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release. Diabetes 2003; 52:1695-1700. http://amedeo.com/lit.php?id=12829635

37. Kotler DP, Muurahainen N, Grunfeld C, et al. Effects of growth hormone on abnormal visceral adipose tissue accumulation and dyslipidemia in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 35: 239-52. http://amedeo.com/lit.php?id=15076238

38. Lafaurie M, Dolivo M, Boulu D, et al. Treatment of facial lipoatrophy with injections of polylactic acid in HIV-infected patients. Abstract 720, 10th CROI 2003; Boston.

39. Liang JS, Distler O, Cooper DA, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: A potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlpidemia. Nat Med 2001; 7:1327-1331. http://amedeo.com/lit.php?id=11726973

40. Lihn AS, Richelsen B, Pedersen SB, et al. Increased expression of TNFα, IL-6, and IL-8 in HIV-associated lipodystrophy syndrome. Implications for reduced expression and plasma levels of adiponectin. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 86: E8-13. http://amedeo.com/lit.php?id=12876073

41. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. AIDS 2000; 14:1309-16. http://amedeo.com/lit.php?id=10930144

42. Mallon PWG, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. AIDS 2003; 17:971-79. http://amedeo.com/lit.php?id=10714566

43. Mallon PW, Miller J, Kovacic JC, et al. Effect of pravastatin on body composition and markers of cardiovascular disease in HIV-infected men--a randomized, placebo-controlled study. AIDS 2006; 20: 1003-10. http://amedeo.com/lit.php?id=16603852

44. Mallon PWG, Unemori P, Sedwell R, et al. In vivo nucleoside reverse transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes independent of HIV infection. Antivir Ther 2004; 9:L11.

45. Martinez E, Azuaje C, Antela A, et al. Effects of switching to ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy with hyperlipidemia. Abstract 850, 12th CROI 2005, Boston.

46. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. AIDS 2003; 17:2479-86. http://amedeo.com/lit.php?id=14600519

47. Meininger G, Hadigan C, Laposata M, et al. Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected subjects with fat redistribution. Metabolism 2002; 51:260-266. http://amedeo.com/lit.php?id=11833059

48. Mest DR, Humble G. Safety and efficacy of intradermal poly-L-lactic acid (Sculptra™) injections in patients with HIV-associated facial lipoatrophy. Antivir 2004; 9:L36.

49. Miller J, Brown D, Amin J, et al. A randomized, double-blind study of gemfibrozil for the treatment of protease inhibitor-associated hypertriglyceridaemia. AIDS 2002; 16: 2195-2200. http://amedeo.com/lit.php?id=12409741

50. Möbius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in patients with severe hyperlipidemia. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39:174-180. http://amedeo.com/lit.php?id=15905733

51. Montes ML, Pulido F, Barros C, et al. Lipid disorders in antiretroviral-naive patients treated with lopinavir/ritonavir-based HAART: frequency, characterization and risk factors. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 800-4. Epub 2005 Mar 10. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15761071

52. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. AIDS 2006; 20: 2043-50. http://amedeo.com/lit.php?id=17053350

53. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. AIDS 2002; 16:859-863. http://amedeo.com/lit.php?id=11919487

54. Murphy R, Zhang J, Hafner R, et al. Switching to a thymidine analog-sparing or a nucleoside-sparing regimen improves lipoatrophy: 24 week results of a prospective randomized clinical trial, AACTG 5110. Abstract 45LB, 12th CROI 2005, Boston.

55. Negredo E, Molto J, Puig J, et al. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. AIDS 2006; 20: 2159-64. http://amedeo.com/lit.php?id=17086055

56. Nolan D, John M, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. Antivir Ther 2001; 6:145-60. http://amedeo.com/lit.php?id=11808750

57. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. AIDS 2001; 15:F11-F18. http://amedeo.com/lit.php?id=11399973Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. AIDS 2002; 16:F1-F8. http://amedeo.com/lit.php?id=11964551

58. Oette M, Kurowski M, Feldt T, et al. Impact of rosiglitazone treatment on the bioavailability of antiretroviral compounds in HIV-positive patients. J Antimicrob Chemother 2005; 56:416-419. http://amedeo.com/lit.php?id=15983027

59. Rao A, D'Amico S, Balasubramanyam A, Maldonado M. Fenofibrate is effective in treating hypertriglyceridemia associated with HIV lipodystrophy. Am J Med Sci 2004; 327: 315-318. http://amedeo.com/lit.php?id=15201643

60. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS-Society-USA panel. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 31:257-275. http://amedeo.com/lit.php?id=12439201

61. Sekhar RV, Jahoor F, White AC, et al. Metabolic basis of HIV-lipodystrophy syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002;283:E332-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12110539

62. Slama L, Lanoy E, Valentin MA et al. Effect of Pioglitazone on HIV-1 Related Lipoatrophy: a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial (ANRS 113) with 130 patients. Abstract 151LB, 13th CROI 2006, Denver

63. Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL, et al. Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. Am Heart J 2004; 147: E18. http://amedeo.com/lit.php?id=15077088

64. Stein JH, Wu Y, Kawabata H, Iloeje UH. Increased use of lipid-lowering therapy in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. Am J Cardiol 2003; 92: 270-274. http://amedeo.com/lit.php?id=1288812

65. Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy – a randomized double-blinded placebo controlled study. Antivir Ther 2003; 8:199-207. http://amedeo.com/lit.php?id=12924536

66. Torriani M, Thomas BJ, Barlow RB, Librizzi J, Dolan S, Grinspoon S. Increased intramyocellular lipid accumulation in HIV-infected women with fat redistribution. J Appl Physiol 2005 Oct 13; http://amedeo.com/lit.php?id=16223978

67. Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, et al. Polylactic acid implants (New-Fill) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA. AIDS 2003; 17: 2471-7. http://amedeo.com/lit.php?id=14600518

68. van der Valk M, Bisschop PH, Romijn JA, et al. Lipodystrophy in HIV-1-positive patients is associated with insulin resistance in multiple metabolic pathways. AIDS 2001; 15:2093-2100. http://amedeo.com/lit.php?id=11684928

69. Walli R, Herfort O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. AIDS 1998; 12:F167-73. http://amedeo.com/lit.php?id=9814858

8. Mitochondriale Toxizität

Ulrich A. Walker

Einleitung

Zwei Jahre nach Einführung der Proteaseinhibitoren in die antiretrovirale Therapie wurden bei HIV-Patienten verschiedene Veränderungen des Körperstoffwechsels beobachtet. Sie wurden zunächst unter dem Sammelbegriff „Lipodystrophie" zusammengefasst (Carr 1998). Inzwischen wird das Lipodystrophie-Syndrom als eine Überlappung von pathogenetisch distinkten Effekten einzelner antiretroviraler Medikamente aufgefasst. Der Hauptmechanismus, über den Nukleosidanaloga zu Stoffwechsel- und Organveränderungen führen können, ist mit dem Schlagwort „mitochondriale Toxizität" belegt (Brinkman 1999).

Pathogenese der mitochondrialen Toxizität

NRTIs sind Prodrugs (Kakuda 2000). Dies bedeutet, dass die Substanzen erst nach Aufnahme in die Körperzellen und nach dortiger Phosphorylierung zum Triphosphat in ihrer aktiven Form vorliegen und die Reverse Transkriptase des HI-Virus hemmen. Die NRTI-Triphosphate sind aber nicht nur in der Lage, die Reverse Transkriptase zu inhibieren, sondern es besteht auch eine Interaktion mit einer Polymerase des Menschen, nämlich mit der so genannten Gamma-Polymerase (Lewis 2003). Diese Polymerase ist für die Replikation von mitochondrialer DNA (mtDNA) essentiell. Die Inhibition der Gamma-Polymerase durch NRTIs führt somit zu einer quantitativen Verminderung (Depletion) der in jedem Mitochondrion in mehrfacher Kopie vorliegenden mitochondrialen DNA (mtDNA). MtDNA kodiert für Untereinheiten der mitochondrialen Atmungskette. Über den Mechanismus der mtDNA-Depletion stören manche NRTIs so die Atmungskette.

Eine intakte Atmungskette ist wiederum Voraussetzung zahlreicher Stoffwechselfunktionen: ihre Hauptaufgabe ist die oxidative Synthese von ATP. Zusätzlich verstoffwechselt die Atmungskette aber auch NADH sowie FADH als Endprodukte des Fettsäureabbaus. Dieser Umstand erklärt die bei mitochondrialer Toxizität häufig beobachtete fein- oder grobtropfige intrazelluläre Akkumulation von Triglyzeriden. Letztlich ist eine normale Funktion der Atmungskette auch zur Synthese von DNS-Bausteinen unabdingbar, da ein für die Neusynthese von Pyrimidinnukleosiden wichtiges Enzym, die Dihydroorotsäure Dehydrogenase (DHODH), in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert ist (Löffler 1997). Was dies klinisch bedeutet, wird weiter unten erläutert.

Die mitochondriale Toxizität folgt bestimmten Prinzipien (Walker 2002a):

1. Es besteht eine Dosis-Wirkungsbeziehung - eine hohe NRTI-Konzentration führt zu einer stärkeren mtDNA-Depletion. Die Dosierungen mancher Nukleosidanaloga liegen hinsichtlich „mitochondrialer" Nebenwirkungen an der oberen Grenze der Verträglichkeit.

2. Es besteht eine Zeitabhängigkeit – die mtDNA-Depletion entwickelt sich in aller Regel erst mit prolongierter NRTI-Exposition. Bei lang andauernder Exposition können daher auch relativ geringe Medikamentenspiegel bereits zu Nebenwirkungen führen.

3. Es gibt quantitative Unterschiede in der Potenz der Nukleosid- und Nukleotidanaloga, mit der Gamma-Polymerase zu interagieren. Hier besteht für die aktiven Metabolite der nachfolgende Substanzen die folgende Hemmhierarchie: ddC (HIVID®) > DDI (Videx®) > D4T (Zerit®) > 3TC (Epivir®) ≥ ABC (Ziagen®) ≥ TDF (Viread®) ≥ FTC (Emtriva®).

4. AZT stellt einen Sonderfall dar. AZT-Triphosphat ist nämlich nur ein sehr schwacher Inhibitor der Gamma-Polymerase. Ein anderer Mechanismus erklärt aber die mtDNA-Depletion unter AZT auch unabhängig von einer Gamma-Polymerasehemmung. AZT ist ein Hemmer intrazellulärer Thymidinkinasen und kann somit die Synthese von DNA-Bausteinen inhibieren und eine mtDNA-Depletion induzieren (McKee 2004, Saada 2001). AZT scheint in manchen Körperzellen auch zu D4T verstoffwechselt zu werden (Becher 2003, Bonora 2004).

5. Die mitochondriale Toxizität ist gewebespezifisch. Dies erklärt sich aus der Tatsache, dass die intrazelluläre und intramitochondriale Aufnahme, sowie die Aktivierung der verabreichten NRTIs durch Phosphorylierungsvorgänge von Zelltyp zu Zelltyp sehr unterschiedlich ablaufen können.

6. Zwei und mehrere NRTIs können sich in ihrer Toxizität gegenseitig verstärken.

7. Auch unabhängig von mtDNA-Alterationen könnte es zu einer Beeinträchtigung der mitochondrialen Transkription kommen (Mallon 2005, Cossarizza 2005). Mechanismus und klinische Bedeutung dieses Umstandes sind aber noch nicht klar.

Klinisches Spektrum

Die mtDNA-Depletion manifestiert sich klinisch an den folgenden Zielorganen (Abbildung 1):

In der *Leber* kommt es initial zu einer Steatose mit oder ohne erhöhte Serumtransaminasen. Die Steatohepatitis kann bereits unter ddI-Monotherapie auftreten, von einer Laktatazidose begleitet sein und dann zum Leberversagen voranschreiten (Lambert 1990). Die Hepatotoxizität wird insbesondere unter Therapie mit den Dideoxynucleosiden beobachtet, also unter DDI und D4T, aber auch unter AZT. Die hepatische mtDNA-Depletion ist abhängig von der Therapiedauer (Walker 2004a). Lichtmikroskopisch ist die Steatose makro- oder mikrovesikulär, unter dem Elektronenmikroskop findet man abnorme Mitochondrien.

Typisches, jedoch nicht obligates Merkmal der mitochondrialen Toxizität ist eine *Erhöhung des Serum-Laktats*. Erhöhte Laktatspiegel werden insbesondere unter prolongierter D4T-Therapie beobachtet (Saint-Marc 1999, Carr 2000). Ein synergistischer oder additiver Effekt durch andere NRTIs (insbesondere durch DDI) ist aber wahrscheinlich. Auch Ribavirin und Hydroxyurea führen zu einer verstärkten Toxizität von DDI. Oft bleibt die Hyperlaktatämie asymptomatisch. Falls Symptome auftreten, sind die Beschwerden oft unspezifisch und manifestieren sich mit Nausea, rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden oder Myalgien. Die Anionenlücke ($Na^+ - [HCO3^- + Cl^-]$) ist nicht immer verkleinert (normal 8-16 mmol/l). Daher ist man für die Diagnose auf die logistisch relativ aufwendige Laktatbestimmung angewiesen. Das Venenblut muss im Fluoridröhrchen am nicht gestauten Arm des ruhenden Patienten abgenommen werden und sofort auf Eis ins Labor gebracht werden. Ist die Laktatazidose diagnostiziert, sollten nicht-

mitochondriale Ursachen differentialdiagnostisch berücksichtigt werden (Tab. 1). Gleichzeitig muss auch nach Toxizitätszeichen an weiteren Organen gesucht werden.

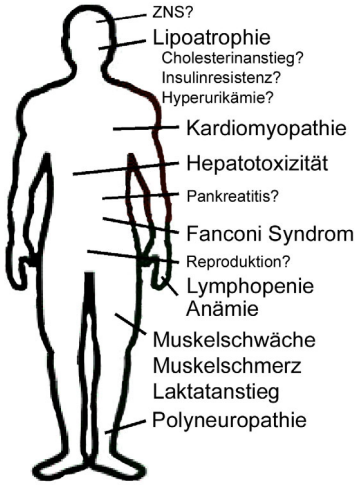


Abbildung 1: Manifestationsmöglichkeiten mitochondrialer Toxizität. Bei den mit Fragezeichen versehenen Symptomen ist die Assoziation noch unklar.

Tabelle 1. Ursachen einer Hyperlaktatämie/Laktatazidose

Typ A-Laktatazidose	**Typ B-Laktatazidose**
(*durch Gewebshypoxie)*	*(durch andere Mechanismen)*
Schock	Thiaminmangel
Kohlenmonoxidvergiftung	Alkalose (pH>7,6)
Herzversagen	Krampfanfälle
	Adrenalin (iatrogen, endogen)
	Leberinsuffizienz
	Neoplasien (Lymphome, solide Tumoren)
	Vergiftung (Nitroprussid, Methanol, Methylenglykol, Salicylate)
	Fruktose
	Seltene Enzymdefekte
	mtDNA-Mutationen
	mtDNA-Depletion

Die *mitochondriale Myopathie* wurde zuerst unter AZT beschrieben (Arnaudo 1991). Meist erst mehrere Monate nach Einleitung einer ART kommt es zu einer belastungsabhängigen Skelettmuskelschwäche, oft ohne wesentliche Erhöhung der Serum-CK. Die NRTI-toxische Myopathie kann histologisch durch den Nachweis zahlreicher Muskelfasern mit negativer Reaktion in der Cytochrom c-Oxidase Histochemie, sowie durch die elektronenmikroskopische Visualisierung morphologischer Mitochondrienanomalien von der zum Teil simultan vorkommenden HIV-assoziierten Myopathie abgegrenzt werden. Bei letzterer sind

Infiltrate mit CD8-T-Lymphozyten typisch. Die Spiroergometrie kann zwar eine niedrige Laktatschwelle und nach Belastungsende eine verzögerte Laktat-Clearance detektieren, die Abgrenzung der mitochondrialen Myopathie gegenüber einem Trainingsmangel ist jedoch durch dieses Verfahren schwierig.

Auch die häufige, vorwiegend symmetrische, sensible und auf die distalen Abschnitte der unteren Extremitäten beschränkte *Polyneuropathie* ist vor allem mit prolongierter Einnahme von D4T und DDI assoziiert (Simpson 1995, Moyle 1998). Diese mitochondriale Form der Axonschädigung kann von der HIV-assoziierten PNP durch den Nachweis einer Laktaterhöhung mit hinreichender Sensitivität und Spezifität differenziert werden. Zudem tritt die D-Drug-assoziierte Polyneuropathie meist erst nach mehreren Monaten auf, während sich die HIV-assoziierte Polyneuropathie unter Medikation meist nicht verschlechtert.

Unter „Lipodystrophie“ wird im engeren Sinne eine Änderung des Fettverteilungsmusters unter Langzeit-HAART verstanden (siehe auch *Lipodystrophie-Syndrom*, Seite 285). Das Lipodystrophie-Syndrom setzt sich phänomenologisch zum einen aus einem Fettüberschuss (v.a. im Bereich des Nackens sowie intraabdominal) und zum anderen aus einem subkutanen Fettverlust (im Gesicht v.a. bukkal und temporal, sowie an den Extremitäten) zusammen. Beide Komponenten können unabhängig voneinander, aber auch simultan vorkommen. Nach ART-Beginn beginnt das *Fett-Wasting (Lipoatrophie)* in der Regel erst nach einem Jahr. Als besonderer Risikofaktor wurde in mehreren randomisierten Studien eine Behandlung mit D4T identifiziert, wobei ein Effekt anderer NRTIs nicht ausgeschlossen und für AZT sogar wahrscheinlich ist. Tatsächlich finden sich unter D4T im subkutanen Fett ultrastrukturelle Anomalien der Mitochondrien und eine mtDNA-Depletion (Walker 2002b). Im Adipozyten bzw. im Fettgewebe führt die prolongierte NRTI-Exposition zur mtDNA-Depletion, zu einer verminderten Expression adipogener Transkriptionsfaktoren, zu vermehrter Apoptose und zu vermindertem Fettgehalt. Zusätzlich kommt es zur Minderexpression bestimmter Adipokine (Adiponektin u.a.). Nach Absetzen von D4T kommt es neben einer Erholung der mtDNA und der Apoptoserate zu einem objektivierbaren, aber quanitativ gering ausgeprägten und langsamen Zuwachs an Subkutanfett (McComsey 2004). Switch-Studien unter Vermeidung von PIs führten dagegen weder zu einer Besserung der Fettgewebsapoptose, noch zu einer Besserung der Lipoatrophie. Die Entstehung der Lipoatrophie ist somit über den Mechanismus der mitochondrialen NRTI Toxizität hinreichend erklärt.

Auch im peripheren Blut wurde unter ART eine mtDNA-Depletion nachgewiesen (Côté 2003, Miro 2003). Die funktionellen Konsequenzen auf *Lymphozyten* sind noch wenig bekannt. Unter DDI kann es unter bestimmten Umständen zu einem Abfall der CD4- und CD8-T-Lymphozyten kommen (Negredo 2004). Mitotisch stimulierte T-Lymphozyten entwickeln unter DDI und anderen NRTIs eine mtDNA-Depletion mit herabgesetzter Proliferationsfähigkeit und erhöhtem Apoptoseindex (Setzer 2004). Somit gibt es Hinweise, dass die mitochondriale Toxizität in Lymphozyten immunsuppressiv ist.

Asymptomatische Erhöhungen der Serum-Lipase sind unter HAART zwar nicht selten, allerdings ohne wesentlichen Nutzen in der Vorhersage einer *Pankreatitis* (Maxson 1992). Eine manifeste Pankreatitis wurde unter NRTIs (insbesondere unter DDI) mit einer Häufigkeit von 0,8/100 Behandlungsjahren beschrieben. Eine DDI-

Reexposition nach Ausheilung kann zu einem Rezidiv führen und sollte daher vermieden werden. Ein mitochondrialer Mechanismus für die Pankreatitis ist nicht bewiesen.

Auch eine *Erhöhung der Serum-Harnsäure* wurde unter Therapie mit Dideoxynukleosiden (DDI und D4T) beobachtet. Eine verminderte ATP-Produktion als Folge der mitochondrialen Toxizität könnte den Purin-Nukleotid-Zyklus ankurbeln und so die Hyperurikämie verursachen (Walker 2006a).

Die mitochondriale *Nephrotoxizität* wird kontrovers beurteilt. Unter Tenofovir kam es unter supraklinischer Dosierung in Tiermodellen zu einem Fanconi-Syndrom mit renalem Phosphatverlust und konsekutiver Osteomalazie (Tenofovir review team 2001). Tenofovir wird als Nukleotid durch einen Anionen-Transporter in die Nierentubuli aufgenommen. Hohe intrazelluläre Konzentrationen könnten die mtDNA-Replikation inhibieren, obwohl Tenofovir an sich nur ein schwacher Hemmer der Polymerase-gamma ist. In Nierenbiopsien fand sich eine mtDNA-Verminderung bei Patienten, die die aus verschiedenen Gründen nicht mehr empfohlene Kombination von TDF+DDI erhalten hatten (Côté 2006). In den Zulassungsstudien konnte eine Nephrotoxizität nicht nachgewiesen werden. Die meisten Folgearbeiten konzentrierten sich auf die Kreatinin-Clearance und das Serum-Phosphat (Izzedine 2005), obwohl aber beim Fanconi-Syndrom eine wesentliche Einschränkung der Kreatinin-Clearance gar nicht zu erwarten ist und das Serum-Phosphat durch homöostatische Mobilisation aus Knochenspeichern unverändert sein könnte. Kürzlich wurden unter Verwendung sensitiverer Methoden eine verminderte renale Phosphatresorption und eine erhöhte alkalische Phosphatase unter Tenofovir nachgewiesen (Kinai 2005). Es existieren auch Berichte über Phosphatdiabetes in Assoziation mit anderen NRTIs.

Die derzeit durchgeführte AZT-Prophylaxe zur Verhinderung der vertikalen HIV-Transmission führt bei *perinatal exponierten Kindern* zu niedrigen mtDNA-Spiegeln in der Plazenta und im Nabelschnurblut (Shiramizu 2003, Divi 2005), zu einer transienten Anämie und zu einer über Monate nachweisbaren Neutropenie, Thrombopenie oder Lymphopenie. Eine französische Kohorte fand eine Häufung mitochondrialer Syndrome (Blanche 1999). Eine deutliche Hyperlaktatämie ist ebenfalls nicht selten und kann nach der Geburt für mehrere Monate persistieren (Noguera 2003). Langzeitstudien sind dringend notwendig (Venhoff 2006).

Monitoring und Diagnose

Derzeit gibt es keine Methode, um das individuelle „mitochondriale Risiko“ verlässlich vorherzusagen. Die Quantifizierung der mtDNA im Blut ist nicht aussagekräftig. Wahrscheinlich wäre eine Bestimmung der mtDNA in betroffenen Geweben der sensitivste Parameter; dies ist jedoch invasiv und bisher klinisch nicht evaluiert. Bei manifester Symptomatik kann eine Gewebsbiopsie allerdings diagnoseweisend sein. Im Muskel und in anderen Geweben weisen verschiedene Phänomene auf eine mitochondriale Toxizität hin. Dazu zählen höhergradige ultrastrukturelle Anomalien der Mitochondrien, eine Verminderung der histochemischen Aktivität der Cytochrom c-Oxidase bei gleichzeitig vermehrter Succinatdehydrogenase-Aktivität, der Nachweis einer intrazellulären, insbesondere mikrovesikulären Steatose, sowie so genannte Ragged-Red Fibers.

Therapie, Prophylaxe mitochondrialer Toxizität

Interaktionen

Medikamenteninteraktionen müssen beachtet werden. Vor allem bei DDI ist Vorsicht geboten, da die mitochondriale Toxizität durch Interaktionen mit Ribavirin, Hydroxyurea und Allopurinol verstärkt wird (Ray 2004). Auch unter Tenofovir muss die DDI-Tagesdosis auf 250 mg herabgesetzt werden. Ein Metabolit von Brivudin (Zostex®) hemmt die Dihydroorotsäuredehydrogenase (s.u.) und sensibilisiert somit potentiell gegenüber der mitochondrialen Toxizität von NRTIs. Brivudin sollte daher nicht mit antiretroviralen Pyrimidinanaloga kombiniert werden.

Negative Auswirkungen auf den Mitochondrienstoffwechsel können auch aus einer Komedikation mit Ibuprofen, Valproinsäure und Acetylsalicylsäure resultieren – diese Substanzen hemmen die mitochondriale Utilisation von Fettsäuren. Acetylsalicylsäure kann so die Mitochondrien schädigen und zu einem Reye-Syndrom führen. Valproinsäure kann eine lebensbedrohliche Laktatazidose triggern. Amiodaron und Tamoxifen inhibieren die mitochondriale ATP-Synthese. Acetaminophen reduziert das antioxidative Glutathion und kompromittiert so die Mitochondrienfunktion indirekt über Radikalmechanismen. Aminoglykoside und Chloramphenicol inhibieren nicht nur die Proteinsynthese der Bakterien, sondern unter bestimmten Umständen auch die Proteinsynthese der den Bakterien ähnlichen Mitochondrien. Adefovir und Cidofovir hemmen die Polymerase-gamma. Auch Alkohol ist ein mitochondriales Toxin.

Die wichtigste Intervention ist das Absetzen der für die mitochondriale Toxizität verantwortlichen NRTIs. In randomisierten Studien führte der Ersatz von D4T durch Alternativ-NRTIs zu einer leichten, langsam einsetzenden, aber objektivierbaren Besserung der Lipoatrophie (McComsey 2004, Martin 2004, Moyle 2005). Hingegen führte ein Switch von PIs zu NNRTIs in mehreren Studien nicht zu einer Besserung der Lipoatrophie. Dies unterstreicht die wesentliche Rolle der mitochondrialen Toxizität in der Pathogenese des Fettwastings.

Uridin

Die einzige Therapie der mitochondrialen Toxizität unter unveränderter NRTI-Therapie besteht in der Gabe von Uridin oder von Uridin-Vorläufersubstanzen. Wie oben erläutert, bewirkt die Hemmung der Atmungskette durch NRTIs auch eine Hemmung der Dihydroorotsäuredehydrogenase (DHODH) (Abbildung 2). Aus der Dysfunktion der DHODH resultiert eine Verminderung der durch dieses Enzym katalysierten Uridinsynthese und damit auch der aus Uridin synthetisierten Pyrimidine. Der verminderte intrazelluläre Pyrimidinpool verstärkt nun die relative Konzentration der mit ihm an der Gamma-Polymerase kompetitierenden und für die Toxizität verantwortlichen Pyrimidinnukleosidanaloga. Ein Circulus vitiosus schließt sich und verstärkt so die Entstehung der mtDNA-Depletion. Durch Gabe von Uridin kann dieser Circulus vitiosus durchbrochen und die Spiegel mitochondrialer DNA angehoben werden. Durch Uridinsubstitution wurden an Hepatozyten sämtliche aus der mtDNA-Depletion resultierende Konsequenzen (Laktatazidose, reduziertes Zellwachstum, Zelltod, Steatose) verhindert, während Vitamine keinerlei Effekt zeigten. In Hepatozyten normalisierte Uridin die Zellfunktion selbst bei

fortgesetzter Behandlung mit NRTI-Pyrimidinanaloga (Walker 2003). Uridin führt auch in D4T-exponierten Adipozyten zu einer Normalisierung der Fettspeicherung und der Mitochondrienfunktion (Walker 2006b). Uridin wird selbst in hoher oraler und intravenöser Dosierung gut vertragen (van Groeningen 1986, Kelsen 1997).

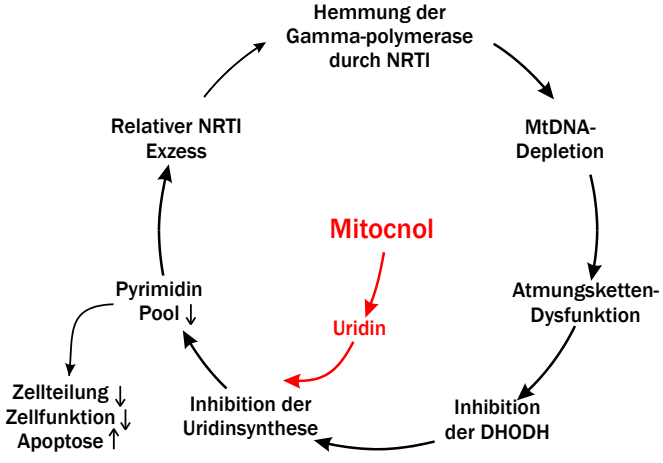


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Mitocnol (NucleomaxX®) bei mitochondrialer Toxizität.

Mit Mitocnol steht ein Nahrungsergänzungsmittel zur Verfügung, das gegenüber reinem Uridin eine ca. 8-fach bessere Uridin-Bioverfügbarkeit hat (Venhoff 2005). Eine randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie wies nach, dass Mitocnol die Lipoatrophie unter fortgesetzter Therapie mit D4T und AZT effektiv bessert (Sutinen 2007). Im Vergleich zu Switchstrategien (also dem Ersetzen von D4T und AZT durch andere Virostatika) war der Effekt von Mitocnol auf die Lipoatrophie rascher und deutlich stärker (Abbildung 3). In einer zweiten Studie erwies sich Mitocnol in Bezug auf die vom Patienten und die vom Arzt eingeschätzten Lipoatrophie-Scores ebenfalls als wirksam (McComsey 2005).

Die mitochondriale Steatohepatitis wird durch Mitocnol sowohl im Tiermodell als auch beim HIV-Patienten antagonisiert (Walker 2004b, Banasch 2006, Lebrecht 2007). Tierversuche sprechen auch für günstige Effekte von Uridin bei der AZT-induzierten Hämatotoxizität (Sommadossi 1988).

Nebenwirkungen von Mitocnol wurden bisher nicht beobachtet. Lediglich in einer Studie wurde eine geringe HDL-Verminderung beobachtet. Ein negativer Einfluss auf die Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie wurde bislang weder in vitro, noch in klinischen Studien nachgewiesen (Sommadossi 1988, Koch 2003, McComsey 2005, Sutinen 2007). Mitocnol ist unter dem Handelsnamen NucleomaxX® in Europa als Nahrungsergänzungsmittel anerkannt und kann über Internet (www.nucleomaxX.com) und Apotheken bezogen werden.

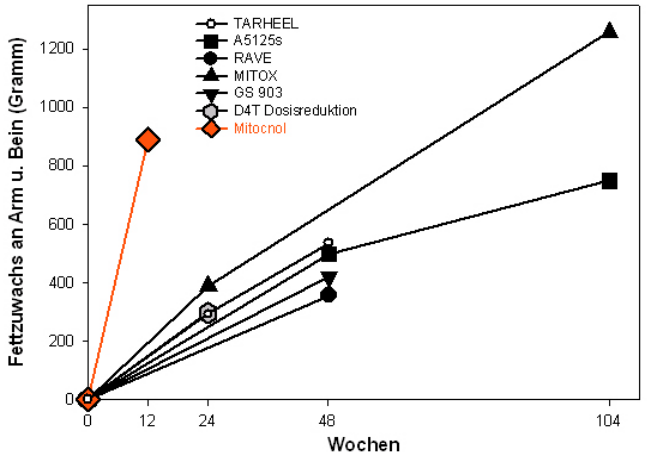


Abbildung 3: Subkutanfettzuwachs unter Einsatz von Mitocnol trotz Beibehaltung von D4T und AZT (im Vergleich zu den Ergebnissen NRTI-vermeidender Strategien).

Hyperlaktatämie

Im Falle einer asymptomatischen Hyperlaktatämie von über 5 mmol/l, einer symptomatischen Hyperlaktatämie (und erst recht bei lebensbedrohlicher) Laktatazidose sollten die NRTIs pausiert werden (Brinkman 2000). Ein Therapieversuch mit Vitamincocktails wird empfohlen, für die Wirksamkeit dieser Intervention in Bezug auf die mtDNA-Depletion gibt es aber weder in vitro noch in klinischen Studien einen Nachweis (Walker 1995, Venhoff 2002). Selbst unter Beachtung sämtlicher Empfehlungen kann es mehrere Wochen dauern, bis sich das Laktat normalisiert. Eine NRTI-Reexposition kann dann unter engmaschigem Monitoring riskiert werden. Die supportive Therapie der Laktaterhöhung ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Supportive Therapie der Laktaterhöhung bei HIV-Patienten (nicht schwangere Erwachsene)

Laktat 2-5 mmol/L + Symptomatik	Laktat > 5 mmol/L oder Laktatazidose
Absetzen mitochondrientoxischer Substanzen	Absetzen mitochondrientoxischer Substanzen
Eventuell	Intensivstation
Mitoconol (NucleomaxX® 3 x 36 g an 3 folgenden Tagen pro Monat)	Korrektur einer Hypoglykämie
und Vitamine	Hb > 10 g/dl
	Vasokonstriktorische Substanzen meiden
	Sauerstoff
	Mitocnol (NucleomaxX® 3 x 36 g/Tag) bis Laktat < 5 mmol/l)
	Bikarbonat (kontrovers) 50-100 mmol wenn pH < 7,1
	Coenzym Q_{10} (3 x 100 mg/Tag)
	Vitamin C (3 x 1 g/Tag)
	Thiamin (Vit. B_1, 3 x 100 mg/Tag)
	Riboflavin (Vit. B_2, 100 mg/Tag)
	Pyridoxin (Vit. B_6, 60 mg/Tag)
	L-Carnitin (3 x 1 g/Tag)

Literatur

1. Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, Moraes CT, DiMauro S, Schon EA. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. Lancet 1991, 337:508-10. http://amedeo.com/lit.php?id=1671889
2. Banasch M, Goetze O, Knyhala K et al. Uridine supplementation enhances hepatic mitochondrial function in thymidine-analogue treated HIV-infected patients. Antivir Ther 2006 20:1554-6. http://amedeo.com/lit.php?id=16847412
3. Becher F, Pruvost AG, Schlemmer DD, et al. Significant levels of intracellular stavudine triphosphate are found in HIV-infected zidovudine-treated patients. AIDS 2003, 17:555-61. http://amedeo.com/lit.php?id=12598776
4. Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. Lancet 1999, 354:1084-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10509500
5. Bonora S, Boffito M, D'Avolio A, et al. Detection of stavudine concentrations in plasma of HIV-infected patients taking zidovudine. AIDS 2004, 18:577-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15090817
6. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. Lancet 1999, 354:1112-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10509516
7. Brinkman K, Vrouenraets S, Kauffman R, Weigel H, Frissen J. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. AIDS 2000, 14:2801-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11125906
8. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidaemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. AIDS 2000, 14:F25-F32. http://amedeo.com/lit.php?id=10716495
9. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998, 12:F51-F58. http://amedeo.com/lit.php?id=9619798
10. Côté HC, Yip B, Asselin JJ, et al. Mitochondrial:nuclear DNA ratios in peripheral blood cells from human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients who received selected HIV antiretroviral drug regimens. J Infect Dis 2003, 187:1972-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12792876
11. Côté HC, Magil A, Harris M, et al. –Exploring mitochondrial nephrotoxicity as a potential mechanism of kidney dysfunction among HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. Antivir Ther 2006, 11:79-86. http://amedeo.com/lit.php?id=16518963
12. Divi RL, Walker VE, Wade NA et al. Mitochondrial damage and DNA depletion in cord blood and umbilical cord from infants exposed in utero to Combivir. AIDS 2004, 18:1013-21. http://amedeo.com/lit.php?id=15096804
13. Galluzzi L, Pinti M, Troiano L et al. Changes in mitochondrial RNA production in cells treated with nucleoside analogues. Antivir Ther 2005, 10:191-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15751778
14. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. Nephrol Dial Transplant 2005, 20:743-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15741212
15. Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. Clin Ther 2000, 22:685-708. http://amedeo.com/lit.php?id=10929917
16. Kelsen DP, Martin D, O'Neil J et al. Phase I trial of PN401, an oral prodrug of uridine, to prevent toxicity from fluorouracil in patients with advanced cancer. J Clin Oncol 1997, 15:1511-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9193347
17. Kinai E, Hanabusa H. Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alkaline phosphatase levels. AIDS 2005, 19:2031-3. http://amedeo.com/lit.php?id=16260911
18. Koch EC, Schneider J, Weiss R, Penning B, Walker UA. Uridine excess does not interfere with the antiretroviral efficacy of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. Antivir Ther 2003, 8:485-7. http://amedeo.com/lit.php?id=14640397
19. Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC, et al. 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. N Engl J Med 1990, 322:1333-40. http://amedeo.com/lit.php?id=2139173
20. Lebrecht D, Vargas-Infante YA, Setzer B, et al. Uridine supplementation antagonizes zalcitabine-induced microvesicular steatohepatitis in mice. Heptology 2007, in press

21. Lewis W, Day BJ, Copeland WC. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective. Nature Reviews Drug Discovery 2003, 2:812-22. http://amedeo.com/lit.php?id=14526384

22. Löffler M, Jöckel J, Schuster G, Becker C. Dihydroorotat-ubiquinone oxidoreductase links mitochondria in the biosynthesis of pyrimidine nucleotides. Mol Cell Biochem 1997, 174:125-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9309676

23. Martin A, Smith DE, Carr A et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. AIDS 2004, 18:1029-36. http://amedeo.com/lit.php?id=15096806

24. Maxson CJ, Greenfield SM, Turner JL. Acute pancreatitis as a common complication of 2',3'-dideoxyinosine therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Gastroenterol 1992, 87:708-13. http://amedeo.com/lit.php?id=1590305

25. Mallon PW, Unemori P, Sedwell R et al. In vivo, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes in the absence of depletion of mitochondrial DNA. J Infect Dis 2005, 191:1686-96. http://amedeo.com/lit.php?id=15838796

26. McComsey GA, Ward DJ, Hessenthaler SM, et al. Improvement in lipoatrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. Clin Infect Dis 2004, 38:263-70. http://amedeo.com/lit.php?id=14699460

27. McComsey GA, Setzer B, O'Riordan M, et al. NucleomaxX improves clinical lipoatrophy without any change in fat mitochondrial DNA levels. Antivir Ther 2005, 10:L49-L50.

28. McKee EE, Bentley AT, Hatch M, et al. Phosphorylation of thymidine and AZT in heart mitochondria: elucidation of a novel mechanism of AZT cardiotoxicity. Cardiovasc Toxicol 2004, 4:155-67. http://amedeo.com/lit.php?id=15371631

29. Miro O, Lopez S, Pedrol E, et al. Mitochondrial DNA depletion and respiratory chain enzyme deficiencies are present in peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients with HAART-related lipodystrophy. Antivir Ther 2003, 8:333-8. http://amedeo.com/lit.php?id=14526764

30. Moyle GJ, Sadler M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. Drug Safety 1998, 19:481-94. http://amedeo.com/lit.php?id=9880091

31. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized, comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. AIDS 2006, 20: 2043-50. http://amedeo.com/lit.php?id=17053350

32. Negredo E, Moltó J, Burger D, et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. AIDS 2004, 18:459-63. http://amedeo.com/lit.php?id=15090798

33. Noguera A, Fortuny C, Sanchez E, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-infected children receiving antiretroviral treatment. Pediatr Infect Dis J 2003, 22:778-82. http://amedeo.com/lit.php?id=14506367

34. Ray AS, Olson L, Fridland A. Role of purine nucleoside phosphorylase in interactions between 2',3'-dideoxyinosine and allopurinol, ganciclovir, or tenofovir. Antimicrob Agents Chemother 2004, 48:1089-95. http://amedeo.com/lit.php?id=15047506

35. Saada A, Shaag A, Mandel H, Nevo Y, Eriksson S, Elpeleg O. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. Nat Genet 200, 29:342-4 http://amedeo.com/lit.php?id=11687801

36. Saint-Marc T, Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. AIDS 1999, 13:2188-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10546885

37. Setzer B, Schlesier M, Walker UA. Functional impairment of NRTI-related mitochondrial DNA-depletion in primary human T-lymphocytes. J Infect Dis 2004, 191:848-855. http://amedeo.com/lit.php?id=15717258

38. Shiramizu B, Shikuma KM, Kamemoto L, et al. Placenta and cord blood mitochondrial DNA toxicity in HIV-infected women receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors during pregnancy. J Acquir Immune Defic Syndr 2003, 32:370-4. http://amedeo.com/lit.php?id=12640193

39. Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. J Acquir Immune Defic Syndr 1995, 9:153-61. http://amedeo.com/lit.php?id=7749792

40. Sommadossi JP, Carlisle R, Schinazi RF, Zhou Z. Uridine reverses the toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine in normal human granulocyte-macrophage progenitor cells in vitro without impairment of antiretroviral activity. Antimicrob Agents Chemother 1988. 32:997-1001. http://amedeo.com/lit.php?id=3190201

41. Sutinen J, Walker UA, Häkkinen AM, et al. Uridine for the treatment of HAART-associated lipodystrophy, a randomized, placebo-controlled trial. Antivir Ther in press.

42. Tenofovir review team. Memorandum. www fda gov 2001. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3792s1_02_FDA-tenofovir.ppt

43. van Groeningen CJ, Leyva A, Kraal I, Peters GJ, Pinedo HM. Clinical and pharmacokinetic studies of prolonged administration of high-dose uridine intended for rescue from 5-FU toxicity. Cancer Treat Rep 1986, 70:745-50. http://amedeo.com/lit.php?id=3731137

44. Venhoff N, Setzer B, Lebrecht D, Walker UA. Dietary supplements in the treatment of NRTI-related mitochondrial toxicity. AIDS 2002, 16:800-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11964542

45. Venhoff N, Zilly M, Lebrecht D et al. Uridine pharmacokinetics of Mitocnol, a sugar cane extract. AIDS 2005; 19: 739-40. http://amedeo.com/lit.php?id=15821404

46. Venhoff N, Walker UA. Mitochondrial disease in the offspring as a result of antiviral therapy. Exp Opin Drug Saf 2006; 5:373-81. http://amedeo.com/lit.php?id=16610967

47. Walker UA, Byrne E. The therapy of respiratory chain encephalomyopathy: a critical review of the past and current perspective. Acta Neurol Scand 1995, 92:273-280. http://amedeo.com/lit.php?id=8848932

48. Walker UA, Setzer B, Venhoff N. Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors. AIDS 2002a, 16:2165-73. http://amedeo.com/lit.php?id=12409738

49. Walker UA, Bickel M, Lütke-Volksbeck SI, et al. Evidence of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2002b, 29:117-21. http://amedeo.com/lit.php?id=11832679

50. Walker UA, Venhoff N, Koch E, et al. Uridine abrogates mitochondrial toxicity related to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in HepG2 cells. Antivir Ther 2003, 8:463-70. http://amedeo.com/lit.php?id=14640394

51. Walker UA, Bäuerle J, Laguno M et al. Depletion of mitochondrial DNA in liver under antiretroviral therapy with didanosine, stavudine, or zalcitabine. Hepatology 2004a, 39:311-17. http://amedeo.com/lit.php?id=14767983

52. Walker UA, Langmann P, Miehle et al. Beneficial effects of oral uridine in mitochondrial toxicity. AIDS 2004b, 18:1085-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15096820

53. Walker UA, Hofmann C, Enters M, et al. High serum urate in HIV-infected persons. The choice of the antiretroviral drug matters. AIDS 2006a 13: 1556-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16847413

54. Walker UA, Auclair M, Lebrecht D, Kornprobst M, Capeau J, Caron M. Uridine abrogates the adverse effects of stavudine and zalcitabine on adipose cell functions. Antivir Ther 2006b, 11: 25-34. http://amedeo.com/lit.php?id=16518957

9. Resistenzen

Eva Wolf

Resistente Virusvarianten sind eine der Hauptursachen für das Versagen antiretroviraler Therapien. Bei Resistenzen gegen mehrere Klassen sind die Therapieoptionen deutlich eingeschränkt und der virologische Erfolg oft nur vorübergehend.

Das rasche Auftreten resistenter Varianten ist bedingt durch den hohen Turnover von HIV – täglich entstehen ca. 10 Milliarden neue Viruspartikel (Perelson 1996) – und die hohe Fehlerrate bei der Reversen Transkription des Virusgenoms. Auch ohne Behandlung entstehen durch die hohe Mutationsrate ständig neue Virusvarianten, die auch als Quasispezies bezeichnet werden. In Gegenwart von antiretroviralen Medikamenten werden zufällig aufgetretene resistente Quasispezies zur dominanten Variante selektiert (Drake 1993).

Neben den Grundlagen zur Resistenztestung beschreibt dieses Kapitel die unter Therapie entstehenden Resistenzmutationen auf dem Reverse Transkriptase (RT)-, dem Protease- und dem env (gp41)-Gen. Die meisten Daten stammen aus Beobachtungen bei Patienten mit Subtyp-B-Viren (die jedoch nur 12 % der weltweit HIV-infizierten Population ausmachen). Mittlerweile sind jedoch auch zunehmend non-B-Subtypen untersucht worden - teilweise unterscheiden sich die Resistenzpfade und Muster (Snoeck 2006).

Methoden der Resistenzbestimmung

Die zwei etablierten Methoden, die Resistenz bzw. Sensitivität von HIV gegenüber antiretroviralen Substanzen zu messen, sind die genotypische und die phänotypische Resistenzbestimmung (Wilson 2003).

Für beide Verfahren gibt es kommerzielle Anbieter. Zu den genotypischen Testverfahren zählen z. B. HIV-1 TrueGene™ von Bayer Healthcare Diagnostics oder ViroSeq™ von Celera Diagnostics/Abbott Laboratories, die beide von der FDA zugelassen sind. Andere genotypische Resistenzverfahren wie z. B. Virco®Type HIV-1 von Virco, GenoSure (Plus)™ von LabCorp oder GeneSeq™ von Monogram Biosciences (ehemals ViroLogic) sind in den Labors der jeweiligen Hersteller etabliert und finden meist in klinischen Studien Anwendung.

Beispiele für phänotypische Resistenztests sind Antivirogram® von Virco, PhenoSense™ von Monogram Biosciences und Phenoscript™ von Viralliance.

Nachteile der Phänotypisierung sind der zeitliche Aufwand und die hohen Kosten des Verfahrens. Während die Gesamtkosten der genotypischen Resistenzbestimmung je nach Testverfahren und Labor zwischen 300 und 500 Euro liegen, ist der Preis für die Phänotypisierung ungefähr doppelt so hoch.

Das Problem beider Methoden ist, dass eine Mindestmenge an Viren vorhanden sein muss: bei einer Viruslast von weniger als 500–1000 Kopien/ml können Resistenzen häufig nicht nachgewiesen werden.

Phänotypisierung

Bei einem phänotypischen Resistenztest wird die Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten direkt quantifiziert. Die virale Replikationsfähigkeit in der Zellkultur wird unter dem Selektionsdruck der antiretroviralen Substanzen – in steigenden Konzentrationen – gemessen und mit der des Wildtyp-Virus verglichen.

Die Medikamentenkonzentration, die benötigt wird, um die Replikation eines Virusisolats in der Zellkultur um 50 % zu hemmen, wird IC_{50} (50 % inhibitory concentration) genannt. Die Empfindlichkeit eines Virusisolats auf ein bestimmtes Medikament wird als Quotient aus gemessener IC_{50} und IC_{50} eines Wildtyp-Referenzvirus angegeben.

Zur Interpretation des Ergebnisses wird dieser Quotient – auch Resistenzfaktor oder „Fold change" genannt – mit einem so genannten Cut-off Wert verglichen. Dieser gibt idealerweise an, bis zu welchem Faktor die IC_{50} des HIV-Isolats im Vergleich zum Wildtyp-Virus erhöht sein kann, ohne dass ein klinisch relevanter Wirkverlust stattfindet.

Cut-off-Definitionen: technischer, biologischer und klinischer Cut-off

Man unterscheidet drei Cut-off-Werte.

Der *technische Cut-off* ist ein Maß für die messtechnische Variationsbreite.

Der *biologische Cut-off* ist ein Maß für die natürliche Variationsbreite der Empfindlichkeit der Wildtyp-Virusisolate.

Der *klinische Cut-off* gibt an, bis zu welcher IC_{50}-Erhöhung („Fold Change") noch mit einem virologischen Erfolg zu rechnen ist. Sowohl der VircoType- als auch der PhenoSense-Befund geben einen oberen und einen unteren Cut-off an. Am unteren Cut-off ist das virologische Ansprechen bereits leicht vermindert, ab dem oberen Cut-off ist kein oder nur ein geringes virologisches Ansprechen zu erwarten.

Genotypisierung

Mit den genotypischen Verfahren werden Resistenz-assoziierte Mutationen analysiert. Die Mutationen werden über die direkte Sequenzierung des amplifizierten HIV-Genoms oder durch spezifische Hybridisierungsverfahren mit Wildtyp- bzw. mutanten Oligonukleotiden nachgewiesen. Neben der Sequenzierung der *pol*-Region, die für die viralen Enzyme Protease und Reverse Transkriptase codiert, wird von einigen Herstellern auch die Sequenzierung der *env*-Region angeboten, die für das Hüllprotein gp41 codiert. Die Genotypisierung erfasst in der Regel nur Virusstämme, die einen Anteil von mindestens 20-30 % an der Gesamtpopulation ausmachen.

Basis für die Interpretation genotypischer Resistenzmuster ist die Korrelation zwischen Genotyp, Phänotyp und klinischem Ansprechen. Entsprechende Daten kommen aus In-vitro-Selektionsstudien, aus klinischen Beobachtungen oder aus zahlreichen Doppelmessungen, bei denen Mutationen auf ihre phänotypische Resistenz untersucht wurden.

Regelbasierte Interpretationssysteme

Häufig basieren genotypische Interpretationssysteme auf Regeln, die von Experten aus Literaturdaten abgeleitet und ein- bis zweimal im Jahr überarbeit werden (z. B. HIV-GRADE).

Datenbasierte Interpretationssysteme und virtueller Phänotyp

Im Gegensatz zu den von Expertenteams erstellten, wissensbasierten Regelsystemen hat man sich bei den datenbasierten Interpretationssystemen geno2pheno oder vircoType dem Problem mathematisch genähert – mit dem Ziel, aus einer genetischen Information den Phänotyp bzw. das virologische Ansprechen vorhersagen zu können. Bei diesem „virtuellen Phänotyp" wird dem individuellen genotypischen Resistenzmuster ein Phänotyp zugeordnet, ohne dass eine Phänotypisierung im Labor durchgeführt wurde. Grundlage hierfür sind Datenbanken mit den Ergebnissen paarweise durchgeführter Geno- und Phänotypisierungen.

Das Resistenzinterpretationssystem geno2pheno basiert auf der Verwendung maschinell lernender Techniken, wie z. B. Support-Vektormaschinen (Beerenwinkel 2003). Das System lernt aus den gekoppelten Geno- und Phänotypen, erkennt Gesetzmäßigkeiten und kann so den (virtuellen) Phänotyp zu gegebenem Resistenzmuster ableiten.

Grundlage der vircoType-Interpretation ist ein multiples, lineares Regressionsmodell, das auf einen Datensatz von mittlerweile über 45.000 Genotyp/Phänotyp-Paaren angewendet wird: Für jedes Medikament wird die IC_{50}-Erhöhung bzw. der Fold change-Wert als Funktion der möglichen Mutationen und Mutationspaare dargestellt. Durch die Berücksichtigung von Mutationspaaren werden Interaktionen zwischen den einzelnen Mutationen in die Resistenzbeurteilung einbezogen. Die Regressionsanalyse ordnet den jeweiligen Mutationen bzw. Mutationspaaren medikamentenspezifische Gewichtungsfaktoren zu. Synergistische Effekte, die durch das gleichzeitige Auftreten zweier Mutationen entstehen, werden durch einen positiven Gewichtungsfaktor, antagonistische oder re-sensitivierende Effekte durch einen negativen Gewichtungsfaktor abgebildet.
Einige der wichtigsten Resistenzdatenbanken bzw. Interpretationssysteme sind unter den folgenden Internetadressen frei verfügbar:

Regelbasierte Interpretationssysteme

- HIV-GRADE: http://www.hiv-grade.de/cms/grade/homepage.html
- Stanford-Database: http://hiv.net/link.php?id=24
- HIV Genotypic Drug Resistance Interpretation – ANRS AC11: http://hiv.net/link.php?id=138
- Los Alamos-Database: http://hiv.net/link.php?id=25

Datenbasierte Interpretationssysteme

- geno2pheno: http://hiv.net/link.php?id=26

Die kommerziellen Anbieter von Resistenztests haben meist Interpretationsrichtlinien in ihre Systeme integriert (z. B. virco®Type HIV-1 von *Virco* oder GuideLines© (TruGene™) von *Bayer HealthCare Diagnostics*).

Grundlagen

Nomenklatur

Innerhalb der Nukleotidsequenzen des HIV-Genoms kodieren je drei Nukleotide, auch Codons genannt, für eine Aminosäure in der Proteinsequenz. Resistenzmutationen werden mit einer Zahl, die die Position des jeweiligen Codons angibt, und zwei Buchstaben beschrieben. Der Buchstabe vor der Zahl entspricht der Aminosäure, für die dieses Codon im Wildtyp-Virus an dieser Position kodiert. Der Buchstabe nach der Zahl bezeichnet die Aminosäure, die durch das mutierte Codon gebildet wird. Bei M184V zum Beispiel betrifft die entsprechende Mutation das Codon 184 des RT-Gens und führt zu einem Austausch der Aminosäure Methionin gegen Valin im RT-Enzym.

Resistenzmechanismen

NRTIs sind so genannte Prodrugs und werden erst als Triphosphate wirksam. Bei den Nukleotidanaloga sind im Gegensatz zu den Nukleosidanaloga nur zwei statt drei Phosphorylierungsschritte nötig. Phosphorylierte NRTIs verhalten sich kompetitiv zu den natürlichen dNTPs (Desoxynukleotid-Triphosphate). Der Einbau eines phosphorylierten NRTIs in die provirale DNA hemmt die weitere Synthese proviraler DNA durch das RT-Enzym, blockiert somit die Verlängerung der proviralen DNA und führt zum Kettenabbruch.

Im Wesentlichen unterscheidet man zwei biochemische Mechanismen, die eine NRTI-Resistenz hervorrufen (De Mendoza 2002).

Die *sterische Inhibition* wird durch Mutationen vermittelt, die es dem RT-Enzym ermöglichen, strukturelle Unterschiede zwischen NRTIs und dNTPs zu erkennen. Der Einbau von NRTIs wird zugunsten der dNTPs verhindert, so zum Beispiel bei den Mutationen M184V, Q151M, L74V und K65R (Naeger 2001, Clavel 2004).

Bei der ATP (Adenosin-Triphosphat)- oder Pyrophosphat-vermittelten *Phosphorylyse* werden bereits eingebaute NRTIs aus der wachsenden DNA-Kette wieder freigesetzt. Dies ist der Fall bei den Thymidinanaloga-Mutationen M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y und K219Q (Meyer 2000). Die Phosphorylyse verursacht Kreuzresistenzen zwischen den NRTIs, die jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt sind (AZT, D4T > ABC > DDI > 3TC). K65R wirkt der Exzision der bereits eingebauten NRTIs entgegen. Das Gleichgewicht aus den beiden Mechanismen – reduzierter Einbau der NRTIs durch K65R einerseits und Hemmung der Exzision der NRTIs durch K65R andererseits – führt bei den meisten NRTIs zu einer verminderten Empfindlichkeit, bei AZT zu einer erhöhten Empfindlichkeit (White 2005).

NNRTIs hemmen ebenfalls das virale Enzym Reverse Transkriptase, unterscheiden sich chemisch gesehen jedoch von den Nukleosidanaloga. NNRTIs sind kleine Moleküle, die sich an eine Stelle der RT anlagern, die mit deren katalytischem Zentrum assoziiert ist. Mutationen an der NNRTI-Bindungsstelle der RT verringern die Affinität von RT und NNRTI und führen zu einem NNRTI-Wirkverlust.

PIs verhindern die Spaltung des viralen gag-pol-Vorläuferproteins durch das Enzym HIV-Protease. Dadurch werden Viruspartikel produziert, die nicht infektiös sind. Eine PI-Resistenz entwickelt sich in der Regel langsam, da mehrere Mutationen akkumuliert werden müssen. Man spricht hier auch von der genetischen Barrie-

re. Es werden Haupt- und Nebenmutationen unterschieden, die jedoch nur eine grobe Einstufung der Resistenzlage erlauben.

Hauptmutationen (in der Literatur „major mutations“ genannt) sind für das Auftreten der phänotypischen Resistenz verantwortlich. Zu den Hauptmutationen zählen 1. die Mutationen, die unter dem Selektionsdruck eines Medikaments als erste auftreten und 2. die Mutationen, die sich im aktiven Zentrum der HIV-Protease befinden und die Bindungsfähigkeit des PIs an dieses Enzym reduzieren (häufig auch als primäre Mutationen bezeichnet). Teilweise führen diese Mutationen auch zu einem Aktivitätsverlust der Protease.

Nebenmutationen (in der Literatur „minor mutations“ genannt), häufig auch als sekundäre Mutationen bezeichnet) liegen außerhalb des aktiven Zentrums und treten in der Regel erst nach den Hauptmutationen auf. Insbesondere in HIV-1 non-B-Subtypen können sie aber bereits als Polymorphismen vorliegen. In bestimmten Fällen können sie den durch die Hauptmutationen bedingten Verlust an viraler Fitness kompensieren (Nijhuis 1999, Johnson 2006).

Tabelle 1. Haupt- und Nebenmutationen der Protease

Hauptmutationen
D30N, V32I, M46I/L/V, I47V/A, G48V/M, I50V/L, I54VM/L/T/A/S, L76V, V82A/T/F/T/L/S/M/C, I84V/A/C, N88D/S/T/G, L90M
Nebenmutationen
L10IVFRY, V11I, L23I, L24IF, L33F/I, E35G, K43T, F53L/Y, Q58E, A71V/T/I, G73C/A/T/S, T74P, N83D, L89V

(HIV Drug Resistance Database, Sequence Analyses Program, version 4.2.5, 2006-12-04; http://hivdb.stanford.edu/pages/asi/releaseNotes/updates.html)

Entryinhibitoren: Anders als die NRTIs, NNRTIs und PIs, die die Vermehrung von HIV in der infizierten Zelle hemmen, verhindern Entryinhibitoren, dass das Virus in die Zielzelle eindringen kann (siehe auch *Antiretrovirale Therapie*, Seite 95). Damit HIV in die Zielzelle gelangen kann, bindet HIV mit seinem Oberflächenprotein gp120 an den CD4-Rezeptor und den CCR5- bzw. CXCR4-Korezeptor der Zielzelle. Durch Interaktion der beiden Heptad Repeat Regionen HR1 und HR2 des viralen Transmembranproteins gp41 erfolgt eine Konformationsänderung in gp41, was schließlich zum Verschmelzen der viralen Membran und der Zellmembran führt. Der Fusionsinhibitor T-20 (Enfuvirtid) ist ein synthetisches Peptid, das der C-terminalen HR2-Domäne von gp41 entspricht und kompetitiv zu HR2 mit HR1 interagiert. Dadurch wird die nötige Konformationsänderung in gp41 und so die Fusion von HIV mit der Zelle verhindert. Bereits ein einzelner Aminosäure-Austausch in HR1 kann die Wirksamkeit von T-20 deutlich einschränken.

Transmission resistenter HIV-Stämme, Persistenz und klinische Relevanz

Die Prävalenz der bereits vor Therapiebeginn vorhandenen Resistenzmutationen variiert regional erheblich. Hohe Prävalenzen von über 20 % wurden vorübergehend in großen US-Städten mit einer großen homosexuellen Population und mit langjährigem Zugang zu antiretroviraler Therapie beobachtet. Auch in Spanien

wurden Ende der 90er Jahre ähnlich hohe Transmissionsraten berichtet (Grant 2003, Wensing 2003, De Mendoza 2003+2005a, Truong 2006).

In der deutschen Serokonverterstudie des Robert Koch-Instituts wurde in den Jahren 1996 bis 2005 bei 14 % der Fälle die Transmission von (partiell) resistenten HIV-Viren beobachtet (Kuecherer 2006). Bei chronisch infizierten Patienten lag im Zeitraum 2001-2004 der Primärresistenzanteil bei 11 % (RESINA-Studie, Oette 2006).

In der europäischen CATCH-Studie, einer Sub- bzw. Vorläuferstudie von SPREAD (Strategy to Control Spread of HIV Drug Resistance) lag die Primärresistenz-Prävalenz bei insgesamt 2.208 neu diagnostizierten HIV-Infektionen der Jahre 1996-2002 bei 10,4 % (Wensing 2005). Während der Anteil der NRTI-Resistenzen über die Jahre sank, nahmen NNRTI-Resistenzen zu. PI-Resistenzen blieben relativ konstant. Primärresistenzen wurden vor allem bei Infektionen mit dem Subtyp B (70 % aller Neu-Diagnosen) beobachtet. Allerdings stieg auch Anteil mit Primärresistenz bei den non-B-Subtypen.

Jüngere, europaweite Prävalenzdaten aus den Jahren 2002/2003 kommen aus dem SPREAD-Programm, das sich das Monitoring von Primärresistenzen bei Neu-Infizierten bzw. ART-naiven HIV-Patienten zum Ziel gesetzt hat. 9,1 % der 1.050 neu diagnostizierten HIV-Patienten hatten sich mit einem Virus infiziert, das bereits Resistenzmutationen trug (Wensing 2006). Bei weniger als 1 % der Patienten lag ein Virus vor, das Resistenzen gegen zwei Medikamentenklassen trug.

Tabelle 2. Resistenzprävalenz vor Therapiebeginn (Auswahl)

Autor	Region	Zeitraum	Kollektiv	N	Primär-Resistenz
Wensing 2006	Europa (19 Länder)	2002-03	Neudiagnosen	1050	9,1 %
Cane 2005	Großbritannien	1996-08	Chronisch Infizierte	2357	14,2 %
Oette 2006	Deutschland (Nordrhein-Westfalen)	2001-2004	Chronisch Infizierte	269	11,2 %
Kuecherer 2006	Deutschland	1996-2005	Serokonverter	827	14,1 %
De Mendoza 2005	Spanien	1997-2004	Serokonverter	198	12,1 %
Little 2002	USA (10 nordamerik. Städte)	1995-2000	Serokonverter	377	22,7 %
Truong 2006	San Francisco	2004	Neu Diagnostizierte	129	13,2 %
Jayaraman 2006	Kanada	1999-2003	Neu Diagnostizierte	768	10,2 %

Es ist davon auszugehen, dass eine Transmission von resistenten Virusvarianten nicht immer nachgewiesen werden kann. Viruspopulationen, die weniger als 20-30 % der Geamtviruspopulation ausmachen, so genannte Minoritäten, werden von den herkömmlichen Sequenzierungsverfahren in der Regel nicht detektiert.
Virusisolate von 49 Serokonvertern wurden auf die Mutationen L90M, K103N und M184V untersucht. Bei 10 von 49 Patienten wurden diese Mutanten mittels Real-

Time PCR und unter Verwendung der entsprechend spezifischen Oligonukleotide detektiert. Bei 5 von 10 Patienten konnten diese Mutationen mit der direkten Sequenzierungstechnik nicht nachgewiesen werden (Metzner 2005).

Übertragene Primärresistenzen persistieren über lange Zeit (Pao 2004). In einer spanischen Serokonverterstudie wurden 10 Patienten mit Primärresistenzmutationen wie T215Y, T215N/S/C, M41L, L74V, V82S/A, L90M und I54V im Median 41 Monate beobachtet. In nur drei von 10 Fällen kam es zur (partiellen) Rückmutation (von T215Y). Zweimal entstanden aus T215Y revertante Formen (T215S), und im dritten Fall wurde nach 7 Jahren das Wildtyp-Virus nachgewiesen (De Mendoza 2005b). In einer eigenen Beobachtung persistierten übertragene Resistenzmutationen über 4 Jahre (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3. Persistierende Resistenzmutationen bei einem Patienten, der sich mit einem multiresistenten Virus infizierte (letzter negativer HIV-Test 1997, HIV-Erstdiagnose 06/2000).

	Indexperson	**Patient**			
	02/2000	03/2001	01/2002	01/2003	07/2004
NRTI					
M41L	M41L	M41L	M41L		
D67N	D67N	D67N	D67N	D67N	D67N
K70R	K70R				
V75M	V75M	V75M	V75M		
M184V		M184V			
L210W	L210W				
T215F	T215F	T215F			
K219Q	K219Q	K219Q	K219Q	K219Q	K219Q
NNRTI					
G190A	G190A	G190A	G190A	G190A	G190A
PI					
M46I	M46I	M46I	M46I	M46I	M46I
L63P	L63P				
A71V	A71V	A71V	A71V	A71V	A71V
G73S	G73S				
I84V	I84V	I84V	I84V	I84V	
L90M	L90M	L90M	L90M	L90M	L90M

Primär übertragene Resistenzmutationen können die Therapieoptionen einschränken und das virologische Ansprechen mindern (Harzic 2002, Little 2002, Riva 2002, Hanna 2001). Wird jedoch die Resistenzlage berücksichtigt, ist ein primärer Therapieerfolg häufig möglich (Oette 2006).

Anfang 2005 erregte ein New Yorker Patient großes Aufsehen. Er hatte sich mit einem multiresistenten Virus mit 7 NRTI-, 2 NNRTI- und 12 PI-Mutationen angesteckt. Nach 4 bis 20 Monaten (der genaue Zeitpunkt der Infektion ist nicht bekannt) hatte der Patient nur noch 80 CD4-Zellen/µl. Die Replikationskapazität des resistenten Virus war mit der eines Wildtyp-Virus vergleichbar. Nur zwei Medikamente, T-20 und Efavirenz, waren laut Resistenztest noch wirksam. Obgleich die

Übertragung multiresistenter Viren zusammen mit einer raschen klinischen Progression ein bisher sehr seltenes Ereignis ist, werden mit diesem Beispiel die möglichen klinischen Konsequenzen von Primärresistenzen deutlich (Markowitz 2005).

Klinische Studien

Die klinische Relevanz der genotypischen Resistenzbestimmung vor Therapieumstellung wurde in einigen prospektiven, kontrollierten Studien wie VIRADAPT, CPCRA 046 oder Havana belegt (Durant 1999, Baxter 2000, Tural 2002). Dies gilt auch für die phänotypische Resistenztestung (Studie VIRA 3001; Cohen 2002). Patienten, deren Ärzte vor der Umstellung Informationen über Resistenzen erhielten, erzielten deutlichere Viruslastsenkungen als Patienten, deren Therapie ohne Kenntnis der Resistenzlage geändert wurde. Seit diesen Studien sind sowohl neue NRTIs, als auch neue NNRTIs und PIs mit unterschiedlichen Resistenzprofilen entwickelt worden. Die Optionen bei Therapieversagen sind besser geworden. Damit hat auch die klinische Relevanz der Resistenzbestimmung zugenommen. Wie sich die Relevanz der Resistenztestung nach Einführung neuer Substanzklassen wie z.B. der Integrasehemmer oder CCR5-Inhibitoren entwickelt, bleibt abzuwarten.

Interpretation genotypischer Resistenzprofile

NRTIs

Bei einigen NRTIs wie 3TC oder den NNRTIs kann das Auftreten einer einzigen Mutation bereits eine hochgradige Resistenz hervorrufen (Havlir 1996, Schuurman 1995). Deshalb sollten diese Substanzen nur in effektiven Kombinationen eingesetzt werden. Die 3TC-spezifische Mutation **M184V** führt jedoch auch gleichzeitig zu einem Verlust der viralen Replikationskapazität um ca. 40-60 % (Sharma 1999, Miller 2003). In einer frühen Studie zur 3TC-Monotherapie lag die Viruslast trotz frühem Auftreten der Mutation M184V nach 52 Wochen immer noch 0,5 Logstufen unter der Ausgangsviruslast (Eron 1995). Im Vergleich zu Therapiepausen scheint eine Monotherapie mit 3TC eine virologische und immunologische Verschlechterung hinauszuzögern (Castagna 2006). FTC (Emtricitabin) hat dasselbe Resistenzprofil wie 3TC - ein Therapieversagen ist mit der Mutation M184V verbunden (van der Horst 2003).

Zu den Thymidinanaloga-Mutationen, meist nur „**TAMs**“ genannt, zählen die Mutationen **M41L**, **D67N**, **K70R**, **L210W**, **T215Y** und **K219Q**, die zunächst unter AZT beschrieben wurden (Larder 1989), die aber auch durch D4T selektiert werden können (Loveday 1999). Das Vorhandensein von drei oder mehr TAMs – vor allem die Mutation T215Y/F – ist auch mit einem relevanten Sensitivitätsverlust gegenüber D4T verbunden (Calvez 2002, Lafeuillade 2003). Statt TAMs wird häufig auch der Begriff der "**NAMs**" (Nukleosidanaloga-Mutationen) verwendet, da diese Mutationen auch mit einer Kreuzresistenz gegenüber allen anderen Nukleosidanaloga – ausgenommen 3TC und FTC – verbunden sind.

Isolierte Virusmutanten von Patienten mit Therapieversagen unter AZT, 3TC oder ABC haben in der Regel auch eine messbare phänotypische Resistenz. Zwei TAMs resultieren in einer 5,5-fach, drei in einer 29-fach und vier oder mehr TAMs in einer >100-fach verminderten Empfindlichkeit gegenüber AZT.

Der Einsatz von ABC ist bei einer mehr als 7-fach verminderten Empfindlichkeit nicht mehr Erfolg versprechend. In der Regel sind dafür mindestens 3 TAMs sowie die Mutation M184V nötig (Harrigan 2000). Noch prädiktiver für das Ansprechen auf Abacavir scheint ein im Rahmen der Narval-Studie (ANRS 088) entwickelter Score zu sein, der besagt, dass bei mindestens fünf Mutationen aus M41L, D67N, L74V, M184V, L210W, T215Y/F das virologische Ansprechen auf Abacavir deutlich abnimmt (Brun-Vézinet 2003).

Das virologisches Ansprechen auf DDI ist abhängig von der Anzahl und Art der TAMs. Insbesondere die Mutationen T215Y/F, M41L und L210W – bedingt auch D67N und K219Q – waren in der Jaguar-Studie mit einem DDI-Wirkverlust assoziiert. Der virologische Erfolg war jedoch unabhängig von den Mutationen M184V und K70R (Marcelin 2005).

Klinische Daten sprechen dafür, dass Tenofovir bei TAMs wie D67, K70R, T215Y/F oder K219Q/E wirksam ist. Falls jedoch bei drei oder mehr TAMs auch M41L oder L210W dabei sind, ist das virologische Ansprechen schlechter (Antoniou 2003).

Die 3TC-assoziierte Mutation **M184V** wie auch die unter DDI-Therapie beobachtete Mutation **L74V** oder die NNRTI-spezifischen Mutationen L100I und Y181C können einen antagonistischen Effekt auf die Resistenzentwicklung gegenüber NRTIs ausüben (Vandamme 1999).

M184V bewirkt für AZT eine Resensitivierung bzw. eine Herabsetzung der IC_{50} um 50-60 % und für D4T eine IC_{50}-Minderung um ca. 30 %. Diese Resensitivierung ist klinisch relevant, sofern nicht mehr als drei AZT- bzw. D4T-assoziierte Mutationen vorhanden sind (Shafer 1995, Underwood 2005). Die Phänotypisierung von 9.000 Proben zeigte in 79 % der Fälle eine mehr als 10-fache AZT-Resistenz, falls M41L, L210W und T215Y nachgewiesen wurden. War jedoch zusätzlich M184V vorhanden, wiesen nur noch 52 % eine mehr als 10-fache AZT-Resistenz auf (Larder 1999). M184V erhöht auch die Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir (Miller 2001, Miller 2004a).

Im Gegensatz dazu kann M184V zusammen mit multiplen TAMs bzw. Mutationen an den Positionen 65, 74 oder 115 die Resistenz gegenüber ABC verstärken (Harrigan 2000, Shafer 2003).

Eine so genannte **Multi-Drug-Resistenz (MDR)** gegenüber allen Nukleosid-Analoga – mit Ausnahme von 3TC – liegt vor, falls eine der folgenden Kombinationen vorkommt: **T69SSX**, d. h. die Mutation T69S plus einer Insertion von zwei Aminosäuren (SS, SG oder SA) zwischen Position 69 und 70, plus eine AZT-assoziierte Mutation oder aber **Q151M** plus eine weitere MDR-Mutation wie **V75I, F77L oder F116Y** (Masquelier 2001).

Die MDR-Mutation **Q151M** allein bewirkt eine intermediäre Resistenz gegenüber AZT, D4T, DDI und ABC. Sie kommt mit einer Prävalenz von unter 5 % relativ selten vor. Gegenüber TDF führt Q151M nur zu einem geringgradigen Aktivitätsverlust. In Kombination mit Mutationen an den Positionen 75, 77, und 116 entstehen eine hochgradige Resistenz gegenüber AZT, DDI, D4T und ABC und eine intermediäre Resistenz gegenüber TDF (Shafer 2003).

Die Insertion **T69SSX** hat eine ca. 20-fache Resistenz gegenüber TDF zur Folge (Miller 2001, Miller 2004a).

Die Insertion T69SSX oder die Mutation Q151M führen jeweils zusammen mit der Mutation M184V zu einer um ca. 70 % verminderten viralen Replikationskapazität (Miller 2003).

Die Mutation **L74V** tritt unter DDI oder ABC auf und bewirkt eine 2 bis 5-fache DDI-Resistenz (Winters 1997). Der Wirksamkeitsverlust gegenüber ABC um den Faktor 2–3 wird als klinisch nicht relevant betrachtet und erfordert zusätzliche Mutationen (Tisdale 1997, Brun-Vézinet 2003).

L74V/I mit oder ohne M184V führt für AZT und TDF zu einer Herabsetzung der IC_{50} um ca. 70 %; entsprechend ist die phänotypische Empfindlichkeit um ca. den Faktor 3 erhöht (Underwood 2005).

Die Mutation **K65R** kann unter Therapie mit TDF, ABC oder DDI entstehen und bewirkt eine intermediäre Resistenz gegenüber TDF, ABC, DDI und 3TC bzw. FTC, eventuell auch gegenüber D4T (Shafer 2003, Garcia-Lerma 2003). Eine Kreuzresistenz zu AZT besteht nicht (Miller 2004b). In Kombinationen, die AZT enthalten, wird ein vermindertes Auftreten von K65R beobachtet. Der Grund ist, dass K65R und TAMs zwei antagonistische Resistenzpfade darstellen. K65R tritt nur selten auf demselben Genom zusammen mit TAMs auf und nie zusammen mit L74V (Wirden 2005). Da Abacavir häufig in Form von Trizivir®, also in Kombination mit AZT, oder aber bei bereits vorhandenen TAMs eingesetzt wurde, wurde K65R vor Einführung von Tenofovir vergleichsweise selten beobachtet. Ähnlich wie in den großen klinischen TDF-Studien mit divergenten Therapieregimen scheint sich die Inzidenz der Mutation K65R bei ≤5 % stabilisiert zu haben. Dagegen wurde bei den Triple-Nuke-Kombinationen wie TDF+3TC+ABC oder TDF+3TC+DDI häufig ein Therapieversagen in Zusammenhang mit K65R beobachtet (Farthing 2003, Gallant 2003, Landman 2004, Jemsek 2004). Als Grund für die hohe Versagerrate wird die niedrige genetische Barriere dieser Therapieregime vermutet: Das Auftreten der Mutation K65R bewirkt einen Sensitivitätsverlust gegen alle drei Medikamente.

K65R erhöht die Sensitivität gegenüber AZT bzw. bewirkt eine Resensitivierung gegenüber AZT, falls bereits (wenige) TAMs vorhanden sind. K65R führt bei AZT zu einer erhöhten Suszeptibilität um den Faktor 2, zusammen mit M184V/I um den Faktor 2,5 (White 2005, Underwood 2005). Umgekehrt reduzieren TAMs die K65R-assoziierte Resistenz gegen TDF, ABC und DDI (Parikh 2004).

Wie die Mutation M184V führt auch die Mutation K65R zu einem Verlust an viraler Replikationskapazität (RC). K65R und M184V vermindern die RC signifikant; dies konnte weder für TAMs noch für L74V/I gezeigt werden. Die mediane Replikationskapazität für Viren mit M184V/I (n=792), K65R (n=72) oder L74V/I (n=15) allein lag bei 68 % ($P<0.0001$), 72 % ($p<0.0001$) und 88 % ($p=0.16$). Mit Ausnahme von M184V änderten NAMs die mediane RC von Viren mit K65R oder L74V/I im Vergleich zur Einzelmutation nicht (McColl 2005). Bei gleichzeitigem Vorhandensein von K65R und M184V lag die RC bei nur 29 % (Miller 2003).

Die mit einer ca. 5-fachen Resistenz gegenüber D4T und DDI assoziierte Mutation **V75T** kommt in der klinischen Realität selten vor (Lacey 1994).

Quantitative Empfindlichkeitsmessungen an großen Patientenkohorten zeigten, dass bei NRTI-vorbehandelten Patienten in bis zu 29 % eine **Hypersensitivität gegenüber NNRTIs** (im Sinne einer Erniedrigung der inhibitorischen Konzentration um

den Faktor 0,3–0,6) besteht. Eine reduzierte AZT- bzw. 3TC-Empfindlichkeit korrelierte invers mit einer erhöhten NNRTI-Suszeptibilität. Shulman et al. haben aus 444 Virusisolaten von NRTI-vorbehandelten Patienten jeweils den Geno- und den Phänotyp bestimmt. Insbesondere die RT-Mutationen **T215Y, H208Y** und **V118I** waren prädiktiv für eine EFV-Hypersensitivität. Eine weitere Datenbank-Analyse mit einigen Tausend paarweise gemessenen Geno- und Phänotypen zeigte eine NNRTI-Hypersuszeptibilität sowohl für TAMs als auch für nicht-Thymidinanaloga-assoziierte NAMs. Eine Hypersuszeptibilität gegenüber EFV lag gleichermaßen für 1-2 TAMs, multiplen TAMs+M184V und nicht-Thymidinanaloga-assoziierten NAMs wie K65R, T69X, M184V und insbesondere K65R+M184V vor (Whitcomb 2002, Shulman 2004, Coakley 2005a). Bislang haben diese Ergebnisse jedoch nicht zu neuen Therapiestrategien geführt.

NNRTIs

Bei den NNRTI lassen sich zwei Mutationsprofile unterscheiden: K103N, V106M, und Y188L sowie L100I, V106A, Y181C/I, G190S/A und M230L. Eine einzige Mutation kann jedoch bereits in einer hochgradigen Resistenz gegenüber einem oder mehreren NNRTIs resultieren. Bei den Mutationen K103N oder Y188L ist der weitere Einsatz von Erstgenerations-NNRTI nicht empfohlen (Antinori 2002).

Die relativ häufig auftretende Mutation **K103N** bewirkt eine 20–50-fache Resistenz gegen alle derzeit verfügbaren NNRTIs (Petropolus 2000).

V106A führt zu einer über 30-fachen Nevirapin-Resistenz. Im Gegensatz zu Subtyp B-Viren entsteht bei Subtyp C-Viren jedoch häufiger die Mutation **V106M**. Sie ruft nicht nur eine Nevirapin-Resistenz, sondern auch eine Efavirenz-Resistenz hervor (Grossman 2004).

Durch die Mutationen **A98G/S** (häufiger bei Subtyp C), **K101E und V108** entsteht eine niedriggradige Resistenz gegenüber allen verfügbaren NNRTIs. Eine intermediäre Efavirenz- und Delavirdin-Resistenz und eine geringgradige Nevirapin-Resistenz entstehen durch die Mutation **L101I**. **Y181C/I** bewirkt eine 30-fache Nevirapin-Resistenz, und auch der Therapieerfolg von Efavirenz scheint nur vorübergehend zu sein. **G190A** ist mit einer hochgradigen Nevirapin-Resistenz sowie einer intermediären Efavirenz- bzw. Delavirdin-Resistenz verbunden. **G190S** und **Y188C/L/H** sind Mutationen, die eine hohe Nevirapin- und Efavirenz-Resistenz bewirken (Shafer 2003, De Mendoza 2002).

PIs

Das Spektrum relevanter PI-Mutationen ist sehr groß. Obwohl bei Akkumulation mehrerer PI-Mutationen eine moderate bis hohe Kreuzresistenz zwischen den Erstgenerations-PIs beschrieben ist, sind die primären Mutationen relativ spezifisch für die einzelnen Substanzen. Bei früher Umstellung auf eine andere PI-Kombination, d. h. vor Akkumulation mehrerer Mutationen, kann die Folgetherapie durchaus erfolgreich sein. Die meisten Daten zu den primären Mutationen stammen aus Zeiten, in denen die PIs noch ungeboostert gegeben wurden. In Therapiestudien zur Primärtherapie mit geboostertem Lopinavir, Fosamprenavir oder Saquinavir plus je zwei NRTIs sind bei virologischem Versagen bisher keine primären PI-Mutationen aufgetreten. Primäre Resistenzentwicklungen unter geboosterten PIs – selbst unter

PI-Monotherapie – sind bislang Einzelfälle (Conradie 2004, Friend 2004, Lanier 2003, Coakley 2005b).

Nelfinavir: Resistenzprofile mit der primären Mutation D30N sowie weiteren sekundären Mutationen bewirken nur eine geringe Kreuzresistenz zu anderen PIs (Larder 1999). Ein Therapieversagen unter Nelfinavir kann aber auch mit dem Auftreten von L90M einhergehen (Craig 1999). Während bei Subtyp B-Viren unter Nelfinavir häufig zunächst D30N oder M46I plus N88S als erste Mutationen auftreten, sind das bei den Subtypen C, G und AE häufiger die Mutationen L90M und I84V. Ein Grund für diese unterschiedlichen Resistenzpfade liegt im Vorkommen der natürlichen Polymorphismen: Während der Polymorphismus M36I nur bei ca. 30 % der B-Subtypen vorkommt, kommt er bei 70 bis 100 % der non-B-Subtypen vor. Bei den Subtypen C bzw. G werden die Resistenzpfade insbesondere durch Mutationsmuster wie 82I/V + 63P + 36I/V bzw. 82I + 63P + 36I + 20I vorgegeben, beim Subtyp F durch 88S sowie 82A + 54V (Gonzales 2004, Grossman 2004b, Sugiura 2002, Snoeck 2006).

Verglichen mit dem Wildtyp ist die replikative Fitness von Viren mit D30N deutlich und bei L90M mäßig reduziert. Dieser Fitnessverlust wird bei L90M durch den häufig vorkommenden Polymorphismus L63P voll kompensiert, bei D30N dagegen nur in geringem Maße (Martinez 1999).

Saquinavir selektiert ungeboostert für G48V, einer Mutation, die die Empfindlichkeit um das 10-fache reduziert. Zusammen mit L90M kann ein hochgradiger Sensitivitätsverlust gegenüber Saquinavir entstehen (Jacobson 1995). Dennoch sind in der Regel mindestens 4 Mutationen aus L10I/R/V, G48V, I54V/L, A71V/T, V77A, V82A, I84V und L90M nötig, um die Wirkung von Ritonavir-geboostertem Saquinavir zu reduzieren (Valer 2002).

In einer retrospektiven Studie an 138 PI-erfahrenen Patienten mit geboostertem Saquinavir waren die am stärksten mit virologischem Versagen assoziierten Mutationen waren L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73ST, 82A/F/S/T, I84V und L90M. Bei 3-4 Mutationen war das Therapieansprechen vermindert (Marcelin 2005).

Ungeboostertes **Indinavir** oder **Ritonavir** selektierten in erster Linie V82A(/T/F/S) als primäre Mutation, die in Kombination mit anderen Mutationen zu einer Kreuzresistenz zu den anderen PIs führte (Shafer 2003). Häufig unter Indinavir aufgetretene Virusmutanten mit M46I, L63P, V82T, I84V oder L10R, M46I, L63P, V82T, I84V sind genauso fit wie der Wildtyp.

Fos/Amprenavir: Unter versagender Therapie wurden insbesondere folgende, primäre Resistenzmutationen selektiert: I54L/M, I50V oder V32I plus I47V – jeweils häufig zusammen mit der Mutation M46I. Entsprechende Virusisolate zeigten in einer kleinen Untersuchung uneingeschränkte Suszeptibilität gegen Saquinavir und Lopinavir (Chapman 2004, Ross 2003).

Marcelin und Kollegen entwickelten im Rahmen einer kleinen Studie mit 49 PI-vorbehandelten Patienten, die auf geboostertes Amprenavir umgestellt wurden, einen Resistenz-Algorithmus, der auch Resistenzmutationen an Positionen 35, 41, 63 und 82 einbezog (Marcelin 2003, siehe Tabelle 6).

In der Zephir-Studie wurde an 121 Patienten das virologische Ansprechen auf eine Therapie mit geboostertem Fosamprenavir evaluiert. Bei weniger als drei Mutatio-

nen aus L10I/F/R/V, L33F, M36I, M46I/L, I54L/M/T/V, I62V, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V82A/F/S/T, I84V und L90M betrug der Viruslastabfall zu Woche 12 2,4 Logstufen im Vergleich zu nur -0,09 log bei 4 oder mehr Mutationen. Eine Viruslast <400 Kopien/ml hatten ≥80 % der Patienten mit ≤3 Mutationen, 35 – 45 % der Patienten mit 4-7 Mutationen und 10 % der Patienten mit ≥8 Mutationen (Pellegrin 2005).

In einer kleineren Untersuchung an 63 Patienten waren L10F/I/V, L33F, M46I/L, I47V, I54L/M/V/A/T/S, A71V, G73S/A/C/T, V82A/F/C/G und L90M mit vermindertem virologischem Ansprechen auf geboostertes Fosamprenavir assoziiert. Die relevantesten Mutationen waren I54L/M/V/A/T/S, V82A/F/C/G und L90M: Bei zwei Mutationen musste man mit reduziertem Ansprechen rechnen, bei drei Mutationen lag eine Resistenz vor. N88S/D war mit erhöhtem Ansprechen assoziiert (Masquelier 2006).

Lopinavir: Das Ansprechen korreliert bei PI-vorbehandelten Patienten negativ mit der Anzahl folgender Mutationen: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V, L90M. Bei bis zu 5 Mutationen ist die IC_{50} im Median um den Faktor 2,7 erhöht, bei 6–7 Mutationen um den Faktor 13,5 und bei mindestens 8 Mutationen um den Faktor 44 (Kempf 2001).

In Studien zu Lopinavir/r in der Primärtherapie traten bislang keine spezifischen PI-Mutationen auf. Mittlerweile wurden jedoch zwei Fälle bekannt, bei denen eine primäre Lopinavir-Resistenz beobachtet wurde. Im ersten Fall war das virologische Versagen mit dem vorübergehenden Auftreten der Mutation V82A, gefolgt von den Mutationen V32I, M46M/I und I47A, verbunden (Friend 2004). Die Empfindlichkeit gegenüber anderen PIs, insbesondere Saquinavir, blieb weitgehend erhalten (Parkin 2004). Im zweiten Fall kamen zu den präexistierenden Polymorphismen M36I, L63P und I93L die Mutationen I54V, V82A, gefolgt von L33F, hinzu (Conradie 2004).

Ein anderer Resistenzalgorithmus für Lopinavir/r bezieht 20 Mutationen an 12 verschiedenen Positionen ein (L10F/I, K20I/M, M46I, L, I50V, I54A/M/S/T/V, L63T, V82A/F/S sowie G16E, V32I, L33F, E34Q, K43T, I47V, G48M/V, Q58E, G73T, T74S, L89I/M). Bei 7 Mutationen kann von einer IC_{50}- Erhöhung um den Faktor 10 und damit von einer Resistenz gegenüber Lopinavir ausgegangen werden. Insbesondere Mutationen an den Positionen 50, 54 und 82 scheinen einen Einfluss auf die phänotypische Resistenzlage zu haben (Parkin 2003, Jimenez 2005).

Die In-vivo-Selektion von Lopinavir-Resistenz konnte durch die Follow-up-Analyse der Isolate von 54 PI-vorbehandelten Patienten mit versagender Lopinavir-Therapie beschrieben werden. Häufig traten die Mutationen an den Positionen 82, 54 und 46 auf. Seltener wurden Mutationen wie L33F, I50V oder V32I zusammen mit I47V/I selektiert. Neue Mutationen an den Positionen 84, 90 und 71 wurden nicht beobachtet (Mo 2005).

I47A, eine Mutation, die erst nach der Verfügbarkeit von Lopinavir beobachtet wurde, erniedrigt die Bindungsaffinität für Lopinavir und bewirkt einen 86 bis >110-fachen Sensitivitätsverlust. Dahingegen führt I47A aufgrund einer höheren Bindungsaffinität für Saquinavir zu einer Saquinavir-Hypersuszeptibilität (Kagan 2005).

Dass auch bei 5 bis 10 Resistenzmutationen, die eigentlich für eine komplette PI-Kreuzresistenz sprechen, eine Resensitivierung möglich ist, wurde von einer deutschen Arbeitsgruppe beschrieben. Die Mutation L76V, die in erster Linie durch eine Therapie mit Lopinavir selektiert wird und seltener auch unter Amprenavir entstehen kann, ist mit einer Resistenz gegen Lopinavir, Amprenavir und TMC114 (Darunavir) assoziiert, kann aber zu einer Resensitivierung gegenüber Atazanavir, Saquinavir oder Tipranavir führen (Müller 2004, De Meyer 2006b).

Atazanavir hat auch zumindest partiell ein eigenes Resistenzprofil. Bei therapienaiven Patienten unter versagender Atazanavir-Therapie entsteht primär meist die Mutation I50L – häufig in Kombination mit A71V, K45R, und/oder G73S. I50L führt zwar zu einem Sensitivitätsverlust gegenüber Atazanavir, erhöht jedoch die Empfindlichkeit gegenüber allen anderen bisher zugelassenen PIs, deren Bindingsaffinität für die HIV-Protease insbesondere bei I50L+A71V zwei- bis neunfach erhöht ist. Selbst in Gegenwart anderer primärer und sekundärer PI-Mutationen kann I50L die Suszeptibilität anderer PIs erhöhen (Colonno 2002, Colonno 2004a, Weinheimer 2005, Yanchunas 2005). Bei PI-Vorbehandelten entstand I50L jedoch nur bei einem Drittel der Patienten (Colonno 2004b).

Bei vorbestehenden PI-Mutationen muss mit einer partiellen Kreuzresistenz gegenüber Atazanavir gerechnet werden (Schnell 2003). Die Akkumulation von PI-Mutationen wie z. B. L10I/V/F, K20R/M/I, L24I, L33I/F/V, M36I/L/V, M46I/L, M48V, I54V/L, L63P, A71V/T/I, G73C/S/T/A, V82A/F/S/T, L90M und insbesondere I84V führen zu einem Sensitivitätsverlust. Im Expanded Access Programm mit ungeboostertem Atazanavir korrelierte die Anzahl dieser PI-Mutationen mit der Viruslaständerung im Verlauf. Bei ungeboostertem Atazanavir liegt die Resistenz-Schwelle bei mindestens 3-4, bei Ritonavir-geboostertem Atazanavir bei mindestens 6 Mutationen (Colonno 2004b, Gianotti 2005). Der von Pellegrin und Kollegen entwickelte „Reyaphar-Score“ beinhaltet Mutationen an 12 Positionen, die mit reduziertem Ansprechen auf geboostertes Atazanavir assoziiert sind (L10I/F/R/V, K20I/M/R, L241, M461/L, 154L/M/T/V, Q58E, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V771, V82A/F/S/T, 184V und L90M). Bei <5 Reyaphar-Mutationen betrug die gemittelte Viruslastreduktion nach 12 Wochen 1,4 Logstufen, bei ≥5 Mutationen 0,5 Logstufen (Pellegrin 2006).

Ein weiterer Atazanavir-Resistenzscore enthält die Mutationen 10F/I/V, 16E, 33I/F/V, 46I/L, 60E, 84V, 85V und 90M. In einer Untersuchung an 63 Patienten nahm die Aktivität von geboostertem Atazanavir deutlich ab, falls drei oder mehr dieser Mutationen vorhanden waren (Vora 2006).

Tipranavir ist der erste zugelassene nicht-peptidische Proteasehemmer. Er zeigt eine gute Wirksamkeit gegen Viren mit multiplen PI-Resistenzen. Selbst bei verminderter Empfindlichkeit auf Darunavir erwies sich noch ca. die Hälfte von 586 Virusisolaten als empfindlich auf Tipranavir (De Meyer 2006a).

Bei mindestens drei so genannten PRAMs (protease inhibitor-resistance associated mutations) – früher auch UPAMs (universal PI-associated mutations) genannt – muss mit einer verminderten Sensitivität gerechnet werden Zu den PRAMs zählen L33I/V/F, V82A/F/L/T, I84V und L90M. In einer Studie an Patienten mit mindestens 3 PRAMs lag die Viruslast-Absenkung unter geboostertem Tipranavir plus optimiertem Background dennoch nach 2 Wochen bei 1,2 Logstufen im Vergleich

zu nur 0,2-0,4 Logstufen unter entsprechenden Regimen mit Amprenavir, Saquinavir oder Lopinavir (Cooper 2003, Johnson 2006, Mayers 2004).

In einer gepoolten Auswertung der Phase II-Studien mit PI-vorbehandelten Patienten wurden Proteasemutationen identifiziert, die mit einem verminderten Ansprechen auf Tipranavir in Verbindung standen. Es folgte eine Validierung anhand der Phase III-Studien. Daraus wurde der Tipranavir-Mutationsscore entwickelt, der 21 Proteasemutationen an 16 Positionen einbezog (I10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, N43T, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D und I84V). Regressionsanalysen ergaben, dass pro Scoreerhöhung um 1 die Ansprechrate um 0,16 Logstufen niedriger war. Bei 4 bis 7 Mutationen war die Ansprechrate moderat, bei 8 und mehr Mutationen musste mit einer Tipranavir-Resistenz gerechnet werden (Baxter 2006).

In in-vitro-Experimenten waren L33F und I84V die ersten Mutationen, die unter Tipranavir auftraten, allerdings gingen sie nur mit einer 2-fach erniedrigten Sensitivität einher. Am Ende der Selektionsexperimente wurden Viren mit 10 Mutationen (L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V, A71V, V82L, I84V) und einer um den Faktor 87 verminderten Suszeptibilität beobachtet (Doyon 2005). Ähnliche Resistenzmutationen wurden auch bei Tipranavir-vorbehandelten Patienten gefunden (L10F, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D, I84V) (Croom 2005).

Darunavir (früher TMC-114), ein weiterer nicht-peptidischer PI, besitzt eine gute Aktivität gegen ein großes Spektrum PI-resistenter Viren. In vitro entwickelt sich eine Resistenz gegen Darunavir langsamer als gegen Nelfinavir, Amprenavir oder Lopinavir. In vitro wurden nach mehreren Passagen mit R41T and K70E zwei Mutationen selektiert, die mit einem Replikationsverlust einhergingen. Ein Virus mit einem über 10-fachen Suszeptibilitätsverlust gegen Darunavir zeigte zwar auch gegenüber Saquinavir den entsprechenden Suszeptibilitätsverlust, nicht aber gegen andere PIs (Atazanavir wurde nicht untersucht). Das bedeutet, dass bei primärem Versagen nicht notwendigerweise von einer kompletten Kreuzresistenz gegen bisherige PIs ausgegangen werden muss (De Meyer 2003+2005).

Elf Baseline-Mutationen an 10 Positionen wurden mit einer verminderten Ansprechrate auf geboostertes Darunavir assoziiert: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V/L, I54L/M, G73S, L76V, I84V und L89V. Bei drei oder mehr dieser Mutationen war die Ansprechrate reduziert. Die einzelnen Mutationen scheinen jedoch unterschiedliche Effekte auf die Darunavir-Empfindlichkeit zu haben. An erster Stelle steht I50V, gefolgt von I54M, L76V und I84V. Danach folgen V32I, L33F und I47V. Den geringsten Einfluss haben V11I, I54L, G73S und L89V. Diese vorläufige Gewichtung der Mutationen muss allerdings noch validiert werden.

Neue Mutationen, die bei Therapieversagen bisher auftraten, sind V32I, L33F, I47V, I54L und L89V. Die mediane IC_{50}-Erhöhung der Virusisolate für Darunavir lag bei 8,14. Tipranavir zeigte keine IC_{50}-Erhöhung, der mediane Fold change-Wert lag bei 0,82. Ca. 50 % der Virusisolate waren noch sensibel auf Tipranavir. Umgekehrt wurde bei über 50 % der Isolate mit verminderter Tipranavir-Empfindlichkeit noch eine gute Empfindlichkeit auf Darunavir beobachtet (De Meyer 2006a, De Meyer 2006b, Johnson 2006, Prezista US Product Information 2006).

Fusionsinhibitoren

Dieses Kapitel beschränkt sich auf bisher bekannte Resistenzmutationen unter T-20.

Das gp41-Gen weist sowohl Positionen mit sehr hoher Variabilität als auch sehr konservierte Bereiche auf. Es scheint keine charakteristischen Unterschiede zwischen B- und non-B-Subtypen zu geben. Polymorphismen wurden bisher in allen gp41-Regionen beobachtet. Die höchste Variabilität liegt in der HR2-Region. Primärresistenzen auf T-20 sind ein sehr seltenes Phänomen (Wiese 2005).

Ein Wirksamkeitsverlust von T-20 geht in der Regel mit Mutationen an der T-20-Bindungsstelle – der HR1 (Heptad Repeat 1)-Region von gp41 – einher. Insbesondere betroffen sind die **HR1-Positionen 36 bis 45**, am häufigsten darunter die Positionen 36, 38, 40, 42, 43 und 45 (wie z. B. **G36D/E/S, 38A/M/E, Q40H/K/P/R/T, N42T/D/S, N43D/K, oder L45M/L**). Der Grad an Resistenz, d. h. der Faktor, um den die Suszeptibilität abnimmt (der von unter 10 bis zu mehreren hundert reichen kann), hängt sowohl von der Position der Mutation und dem jeweiligen Aminosäureaustausch ab. Der Suszeptibilitätsverlust ist bei Doppelmutationen in der Regel höher als bei singulären Mutationen. Bei Doppelmutationen wie **G36S+L44M, N42T+N43K, N42T+N43S oder Q40H+L45M** wurde je ein >250-facher IC_{50}-Anstieg beobachtet. Daneben beeinflussen auch Mutationen in HR2 und Veränderungen in der Virushülle die Resistenzlage (Sista 2004, Mink 2005). So wurde z. B. in klinischen Virusisolaten mit der singulären HR1-Mutation G36D ein Suszeptibilitätsverlust zwischen 4- und 450-fach beobachtet. In dem Isolat mit 450-fachem Suszeptibilitätsverlust wurde auch an Position 126 auf HR2 eine heterozygote Veränderung beobachtet (N/K).

Weitere Mutationen auf dem gp41-Gen, das aus 351 Codons besteht, wurden auch an den Positionen 72, 90 und 113 gefunden (Sista 2004, Monachetti 2004, Loutfy 2004).

In einer kleinen Untersuchung an 17 Patienten mit virologischem Versagen entwickelten zusätzlich 6 Patienten (35 %) die Mutation **S138A** in der HR2-Region von gp41 – meist in Kombination mit einer Mutation an Position 43 auf HR1 und zusätzlichen Sequenzveränderungen an HR2-Positionen mit bekannten Polymorphismen (Xu 2004).

Ohne den Selektionsdruck durch T-20 ist die virale Replikationskapazität in Gegenwart von HR1-Mutationen im Vergleich zum Wildtyp deutlich reduziert, und zwar mit folgender Rangordnung: Wildtyp > N42T > V38A > N42T, N43K ≈ N42T, N43S > V38A, N42D ≈ V38A, N42T. Virale Fitness und T-20-Suszeptibilität sind invers miteinander korreliert ($r=0.99$, $p<0.001$) (Lu 2004).

Neue Medikamente

TMC125 (Etravirin), ein Zweit-Generations-NNRTI ist aktiv sowohl gegen Wildtyp-Viren als auch gegen Viren mit einzelnen NNRTI-Mutationen wie L100I, K103N, Y188L und/oder G190A/S. In einer Untersuchung an 25 Virusisolaten mit je ein oder zwei NNRTI-assoziierten Mutationen war Etravirin bei 18 noch aktiv mit einer nur geringen EC_{50}-Erhöhung (weniger als 4-fach). Eine über 10-fache EC_{50}-Erhöhung wurde nur bei 3 der getesteten Viren beobachtet. Die Resistenzpro-

file waren in einem Fall die Mutationskombination L100I+K103N und in den zwei weiteren Fällen die Einzelmutationen Y181I bzw. F227C. Die Prävalenz dieser Resistenzen ist jedoch bisher gering und wird mit 3 % für L100I+K103N angegeben und mit ≤0,5% für Y181I bzw. F227C (Andries 2004). Im Gegensatz zu anderen NNRTIs hat Etravirin eine höhere genetische Barriere, wahrscheinlich aufgrund einer flexiblen Bindung an die Reverse Transkriptase. Eine hochgradige Resistenz wird erst bei multiplen Mutationen beobachtet. In einem Selektionsexperiment hatte die dominante Viruspopulation nach mehreren In-vitro-Passagen die RT-Mutationen V179F (eine neue Variante an dieser Position) und Y181C. Weitere Mutationen, die bisher in vitro selektioniert wurden, sind L100I, E138K, Y188H, G190E, M230L, M230L und V179I (Brillant 2004, Vingerhoets 2005).

In einer plazebokontrollierten Studie mit TMC125 war das virologische Ansprechen – adjustiert auf weitere NNRTI-Mutationen und die Verwendung von T-20 – mit oder ohne K103N vergleichbar. Die Mutation Y181C dagegen war mit vermindertem Ansprechen assoziiert (Vingerhoets 2006).

Bei Patienten mit dokumentierter NNRTI-Resistenz und mindestens drei primären PI-Mutationen nahm das virologische Ansprechen nach Umstellung auf TMC125 inklusive Backbone-Optimierung mit der Anzahl der NNRTI-Mutationen ab. Bei Patienten, bei denen zu Baseline keine NNRTI-Mutation nachgewiesen werden konnte, lag im 800 mg-Arm die mittlere Viruslastreduktion nach 48 Wochen bei 1,67 Logstufen. Bei einer, zwei oder mindestens 3 Mutationen betrugen die Viruslastabsenkungen 1,38, 0,90 bzw. 0,54 Logstufen (Cohen 2006).

Ein ähnlich günstiges Resistenzverhalten scheint auch **TMC278 (Rilpivirin)** zu haben (Goebel 2005, De Béthune 2005).

CCR5-Antagonisten. Unter versagender Therapie mit **Maraviroc** oder **Vicriviroc** wurden unterschiedliche Mutationen in der *env*-Region beschrieben. Zum Teil gingen diese Mutationen jedoch nicht mit einer IC_{50}-Erhöhung einher (Landovitz 2006). Die klinische Relevanz der einzelnen *env*-Mutationen kann derzeit noch nicht eingeordnet werden. In einigen Fällen wurde unter Therapie ein Shift von CCR5- zu CXCR4-tropen Viren beschrieben. Jedoch wurde in Einzelfällen auch unter Kontrolltherapie ein Shift beobachtet (Greaves 2006). Genotypische und phänotypische Messverfahren zur Wirksamkeit von CCR5-Antagonisten bedürfen noch der Weiterentwicklung.

Zusammenfassung

Primärresistente Virusvarianten werden in Regionen mit Zugang zu antiretroviralen Medikamenten bei rund 10 % der therapienaiven HIV-infizierten Personen beobachtet. Resistenztests vor Einleitung der Primärtherapie führen zu signifikant besseren Ansprechraten. Bei Wildtyp-Viren ist die Entstehung neuer Virusmutanten die Hauptursache für virologisches Therapieversagen. Anhand von Resistenzbestimmungen können die Folgetherapien optimiert werden.

Pharmako-ökonomische Modellrechnungen zeigen, dass Resistenzbestimmungen sowohl bei vorbehandelten als auch bei therapienaiven Patienten kosteneffektiv sind (Sax 2005, Corzillius 2004, Weinstein 2001). Resistenztests werden bereits seit einigen Jahren von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen. In Deutschland kann die Resistenztestung seit 2004 bei antiretroviral vorbehandelten

Patienten mit ungenügender Virussuppression als Kassenleistung abgerechnet werden. Auch vor Einleitung einer Transmissionsprophylaxe bei Schwangeren und vor Beginn einer HAART bei neu infizierten Patienten, deren HIV-Infektion nicht länger als ein Jahr zurückliegt, ist die Resistenztestung erstattungsfähig.

Sowohl geno- als auch phänotypische Verfahren haben eine gute Intra- und Interassay-Reliabilität. Die Resistenzprofile und deren Interpretation werden zunehmend komplexer und erfordern eine ständige Aktualisierung der Algorithmen. Neue Substanzklassen wie CCR5-Antagonisten oder Integraseinhibitoren müssen in die Resistenzevaluation mit einbezogen werden. Die Festlegung der Schwellenwerte, die mit einer klinisch relevanten Medikamentenresistenz assoziiert sind, ist entscheidend für den effektiven Einsatz der (virtuellen) Phänotypisierung.

Abschließend sollte betont werden, dass die antiretrovirale Therapie – selbst unter Berücksichtigung gut interpretierbarer Resistenztests – nur von erfahrenen HIV-Behandlern im klinischen und auch psychosozialen Kontext des Patienten begonnen, pausiert oder umgestellt werden sollte.

Resistenz-Tabellen

Alle Tabellen basieren auf den aktualisierten Regeln der ANRS – AC 11 Groupe Resistance (http://hiv.net/link.php?id=138) und der Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA (Johnson 2006) sowie den im Text genannten Literaturstellen.

Tabelle 4. Mutationen, die eine Resistenz gegenüber NRTIs verursachen

NRTI	Resistenzmutationen
AZT	T215Y/F (v.a. mit weiteren TAMs) ≥ 3 Mutationen aus: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E Q151M (v.a. mit A62V, F77L, F116Y) T69SSX (Insertion)*
D4T	V75M/S/A/T T215Y/F (meist in Kombination mit weiteren TAMs) ≥ 3 TAMs Q151M (v.a. mit A62V/F77L/F116Y) T69SSX (Insertion)*
ABC	≥ (4-) 5 Mutationen aus M41L, D67N, L74V, M184V, L210W, T215Y/F K65R+L74V+115F+ M184V Q151M (v.a. mit A62V, F77L, F116Y) T69SSX (Insertion)* K65R (Resistenz möglich)
3TC	M184V/I T69SSX (Insertion)* K65R (Resistenz möglich)
FTC	M184V/I T69SSX (Insertion)* K65R (Resistenz möglich)
DDI	L74V, insbesondere zusammen mit T69D/N oder weiteren TAMs Q151M (v.a. mit A62V, F77L, F116Y) T69SSX (Insertion)* K65R (partielle Resistenz), insbesondere zusammen mit T69D/N T215Y/F und ≥ 2 Mutationen aus: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E
TDF	T69SSX (Insertion)* ≥ 3 TAMs mit M41L oder L210W (Resistenz, z. T. nur partiell) (≥ 3 -) 6 Mutationen aus: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, T215Y/F K65R (partielle Resistenz)

TAMs = Thymidinanaloga-Mutationen

* T69SSX (T69S plus einer Insertion von ≥2 Aminosäuren (z.B. SS, SG oder SA) zwischen Position 69 und 70) in Kombination T215Y/F und anderen TAMs erzeugt eine hochgradige Resistenz gegenüber allen NRTIs und gegenüber Tenofovir

Tabelle 5. Mutationen, die eine Resistenz gegenüber NNRTIs verursachen
Fettdruck für Mutationen, die mit einer hochgradigen Resistenz verbunden sind

NNRTIs	Resistenzmutationen
Efavirenz	L100I **K101E** **K103N(H/S/T)** **V106M** V108I (zusammen mit anderen NNRTI-Mutationen) **Y181C(I)** **Y188L(C)** **G190S**/A (C/E/Q/T/V) P225H (zusammen mit anderen NNRTI-Mutationen) **M230L**
Nevirapin	A98G L100I K101E **K103N (H/S/T)** **V106A/M** V108I **Y181C/I** **Y188C/L/H** **G190A**/S (C/E/Q/T/V) **M230L**
TMC-125 (Etravirin)	**Multiple NNRTI-Mutationen** **Y181C/I** L100I+K103N F227C

Tabelle 6. Mutationen, die eine Resistenz gegenüber PIs verursachen

PIs	Relevante Resistenz-Mutationen bzw. Resistenzprofile	Weitere Mutationen bzw. Resistenzprofile, die zu einer Resistenz beitragen können
Indinavir*	M46I/L V82A/F/S/T I84A/V RTV-geboostert sind wie bei anderen PIs mehrere Mutationen für einen klinisch relevanten Sensitivitätsverlust nötig	L10I/V/F, K20R/M/I, L24I, V32I, M36I, I54V/L/M/T, A71V/T, G73S/A, V77I und L90M ≥ 2 PRAMs*
Saquinavir/r	≥ 3-4 Mutationen aus: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73ST, 82A/F/S/T, I84V und L90M oder ≥ 4 Mutationen aus L10I/ R/V, G48V, I54V/L, A71V/T, V77I, V82A/F/S/T, I84V und L90M	G73S ≥ 2 PRAMs*
Nelfinavir	D30N I84A/V N88S/D L90M	V82A/F/S/T und mindestens 2 aus: L10I, M36I, M46I/L, I54V/L/M/T, A71V/T, V77I ≥ 2 PRAMs*
Fosamprenavir	I50V (v.a. mit M46I/L) V32I plus I47V I54L/M I84V	
Fosamprenavir/r	≥ 6 Mutationen aus L10F/I/V, K20M/R, E35D, R41K, I54V/L/M, L63P, V82A/F/T/S, I84V V32I plus I47V oder ≥ 3 Mutationen aus L10I/F/R/V, L33F, M36I, M46I/L, I54L/M/T/V, I62V, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V82A/F/S/T, I84V und L90M oder ≥ 3 Mutationen aus L10F/I/V, L33F, M46I/L, I47V, I54L/M/V/A/T/S, A71V, G73S/A/C/T, V82A/F/C/G und L90M	G73S ≥ 2 PRAMs*
Lopinavir/r	≥ 8 Mutationen aus: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, I50V, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, G73S, V82A/F/T, I84V, L90M L76V zusammen mit weiteren PI-Mutationen I47V	5-7 Mutationen aus: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, I50V, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, G73S, V82A/F/T, I84V, L90M ≥ 2 PRAMs*

Atazanavir bzw. Atazanavir/r	I50L - häufig kombiniert mit A71V - ≥ 3-4 Mutationen für ungeboostertes ATV bzw. ≥ 6 Mutationen für RTV-geboostertes ATV aus: L10I/V/F, K20R/M/I, L24I, L33I/F/V, M36I/L/V, M46I/L, M48V, I54V/L, L63P, A71V/T/I, G73C/S/T/A, V82A/F/S/T, I84V und L90M oder ≥5 Mutationen aus: L10I/F/R/V, K20I/M/R, L24I, M461/L, I54L/M/T/V, Q58E, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V771, V82A/F/S/T, 184V und L90M	N88S ≥ 2 PRAMs*
Tipranavir/r	≥ 3 PRAMs* ≥ 8 Mutationen aus: I10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, N43T, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D und I84V	4-7 Mutationen aus: I10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, N43T, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D und I84V
Darunavir/r	≥ 4 Mutationen aus: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, L89V	≥ 3 Mutationen aus: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, L89V

* Zu den PRAMs (protease inhibitor-resistance associated mutations) zählen die Mutationen L33I/F/V, V82A/F/S/T, I84V und L90M. Sie verursachen eine hohe PI-Kreuzresistenz.

Tabelle 7. Mutationen, die eine Resistenz gegenüber T-20 (Enfuvirtide) verursachen

Fusionsinhibitor	Resistenzmutationen
T-20	G36A/D/E/S/V
	38A/M/E/K/V
	Q40H/K/P/R/T
	N42T/D/S
	N43D/K/H/S
	N42T+N43S
	N42T+N43K
	G36S+L44M
	L44M
	L45M/L/Q

Der Suszeptibilitätsverlust ist bei Doppelmutationen i.d.R. höher als bei singulären Mutationen.

Literatur

1. Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation NNRTI active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV type 1. Antimicr Ag Chemoth 2004; 48: 4680-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15561844
2. Antinori A, Zaccarelli M, Cingolani A, et al. Cross-resistance among nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors limits recycling efavirenz after nevirapine failure. AIDS Res Hum Retroviruses 2002; 18: 835-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12201905
3. Antoniou T, Park-Wyllie L, Tseng AL. Tenofovir: A nucleotide analog for the management of human immunodeficiency virus infection. Pharmacotherapy 2003; 23:29-43. http://www.medscape.com/viewarticle/448280
4. Bacheler L, Winters B, Harrigan R, et al. Estimation of phenotypic clinical cut-offs for virco®Type HIV-1 through meta analyses of clinical trial and cohort data. Antiviral Therapy 2004; 9:S154. http://www.aegis.com/conferences/hivdrw/2004/Session_6.pdf
5. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. AIDS 2000; 14(9):F83-93. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=10894268

6. Baxter JD, Schapiro JM, Boucher CA, et al. Genotypic changes in human immunodeficiency virus type 1 protease associated with reduced susceptibility and virologic response to the protease inhibitor tipranavir. J Virol 2006; 80: 10794-801. http://amedeo.com/lit.php?id=16928764

7. Beerenwinkel N, Däumer M, Oette M, et al. Geno2pheno: estimating phenotypic drug resistance from HIV-1 genotypes. Nucleic Acids Research 2003, 13: 3850-3855. http://nar.oupjournals.org/cgi/content/full/31/13/3850

8. Brillant J, Klumpp K, Swallow S, Cammack N, Heilek-Snyder G. In vitro resistance development for a second-generation NNRTI: TMC125. Antivir Ther 2004, 9:S20.

9. Brun-Vézinet F, Descamps D, Ruffault A, et al. Clinically relevant interpretation of genotype for resistance to abacavir. AIDS 2003; 17: 1795-802. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12891065

10. Cane P, Chrystie I, Dunn D, et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. BMJ 2005; 331: 1368. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16299012

11. Calvez V, Costagliola D, Descamps D, et al. Impact of stavudine phenotype and thymidine analogues mutations on viral response to stavudine plus lamivudine in ALTIS 2 ANRS trial. Antivir Ther 2002; 7:211-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12487389

12. Castagna A, Danise A, Menzo S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). AIDS 2006; 20: 795-803. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16549962

13. Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naive patients with HIV infection. Drugs 2004; 64: 2101-24. http://amedeo.com/lit.php?id=15341507

14. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. N Engl J Med 2004; 350: 1023-35. http://amedeo.com/lit.php?id=14999114

15. Coakley E, Parkin N. Contribution of non-thymidine analog nucleoside RT inhibitor associated mutations to phenotypic hypersusceptibility to efavirenz. Abstract 704, 12th CROI 2005a, Boston, USA. Abstract: http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/25329.htm

16. Coakley E, Mass M, Parkin N. Atazanavir resistance in a protease inhibitor-naïve patient treated with atazanavir/ritonavir associated with development of high-level atazanavir resistance and the N88S mutation in protease. Abstract 716, 12th CROI 2005b, Boston, USA. Abstract: http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/25331.htm

17. Cohen CJ, Hunt S, Sension M, et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. AIDS 2002; 16: 579-88. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11873001

18. Cohen C, Steinhart CR, Ward DJ, et al. Efficacy and safety results at 48 weeks with the novel NNRTI, TMC125, and impact of baseline resistance on the virologic response in study TMC125-C223. Abstract TUPE0061, 16th International AIDS Conference 2006, Toronto.

19. Colonno R, Rose R, McLaren C, Thiry A, Parkin N, Friborg J. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. J Infect Dis 2004a; 189: 1802-10. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15122516

20. Colonno RJ, McLaren C and Kelleher T. Pathways to Atazanavir resistance in treatment-experienced patients on Atazanavir containing regimens. Abstract/Poster 3.1, 2nd European HIV Drug Resistance Workshop 2004b, Rome, Italy.

21. Colonno R, Rose R, McLaren C, Thiry A, Parkin N, Friborg J. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. J Infect Dis 2004a; 189: 1802-10. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15122516

22. Colonno RJ, McLaren C and Kelleher T. Pathways to Atazanavir resistance in treatment-experienced patients on Atazanavir containing regimens. Abstract/Poster 3.1, 2nd European HIV Drug Resistance Workshop 2004b, Rome, Italy.

23. Colonno RJ, Friborg J, Rose RE, et al. Identification of amino acid substitutions correlated with reduced atazanavir susceptibility in patients treated with atazanavir-containing regimens. Antiviral Ther 2002, 7:S4. Abstract 4.

24. Conradie F, Sanne I, Venter W, et al. Failure of lopinavir-ritonavir (Kaletra-) containing regimen in an antiretroviral-naive patient. AIDS 2004, 18:1041-1085.

25. Cooper D, Hall D, Jayaweera D, et al. Baseline phenotypic susceptibility to tipranavir/ritonavir is retained in isolates from patients with multiple protease inhibitor experience (BI 1182.52). Abstract 596, 10th CROI 2003, Boston, USA.

26. Corzillius M, Mühlberger N, Sroczynski G, et al. Cost effectiveness analysis of routine use of genotypic antiretroviral resistance testing after failure of antiretroviral treatment for HIV. Antivir Ther 2004; 9:27-36. http://amedeo.com/lit.php?id=15040534

27. Craig C, Goddard C, Whittaker L, et al. HIV-1 genotype and phenotype during dual therapy (NV15436 sub-study). Abstract 103, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.

28. Croom KF, Keam SJ. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. Drugs 2005; 65: 1669-77 Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16060700

29. De Béthune M, Andries K, Azijn H, et al. TMC278, a new potent NNRTI, with an increased barrier to resistance and good pharmacokinetic profile. Abstract 556, 12th CROI 2005, Boston, USA. Abstract: http://www.retroconference.org/Search_Abstract_2005/Default.aspx

30. De Mendoza C, Gallego O, Soriano V. Mechanisms of resistance to antiviral drugs – clinical implications. AIDS Rev 2002, 4: 64-82. http://amedeo.com/lit.php?id=12152520

31. De Mendoza C, Rodriguez C, Corral A, et al. Evidence for a different transmission efficiency of viruses with distinct drug-resistant genotypes. Abstract 130, XII International HIV Drug Resistance Workshop 2003, Los Cabos, Mexico. http://www.mediscover.net/Journals_PDF/Session5.pdf

32. De Mendoza C, Rodriguez C, Colomina J, et al. Resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors and prevalence of HIV type 1 non-B subtypes are increasing among persons with recent infection in Spain. Clin Infect Dis 2005a; 41: 1350-4. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16206115

33. De Mendoza C, Rodriguez C, Corral A, et al. Long-term persistence of drug resistance mutations after HIV seroconversion. Abstract PE3.5/3. 10th European AIDS Conference (EACS) 2005b, Dublin, Ireland.

34. De Meyer S, Van Marck H, Veldemann J, et al. Antiviral activity of TMC114, a potent next-generation protease inhibitor, against >4000 recent recombinant clinical isolates exhibiting a wide range of (protease inhibitor) resistance profiles. Antiviral Therapy 2003; 8:S20

35. De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, et al. TMC114, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 2314-21. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15917527

36. De Meyer S, Cao-Van K, Lathouwers E, Vangeneugden T, de Bethune M. Phenotypic and genotypic profiling of TMC114, lopinavir and tipranavir against PI-resistant HIV-1 clinical isolates. Abstract 43, 4th European HIV Drug Resistance Workshop 2006a, Monte Carlo, Monaco.

37. De Meyer S, Hill A, De Baere I, et al. Effect of baseline susceptibility and on-treatment mutations on TMC114 and control PI efficacy: preliminary analysis of data from PI-experienced patients from POWER 1 and POWER 2. Abstract 157, 13th CROI 2006b, Denver, Colorado, USA.

38. Doyon L, Tremblay S, Bourgon L, Wardrop E, Cordingley MG. Selection and characterization of HIV-1 showing reduced susceptibility to the non-peptidic protease inhibitor tipranavir. Antiviral Res 2005; 68: 27-35. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16122817

39. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. PNAS 1993, 90:4171-4175. http://amedeo.com/lit.php?id=8387212

40. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. Lancet 1999, 353:2195-99. http://amedeo.com/lit.php?id=10392984

41. Eberle J, Goebel FD, Postel N, et al. Amino acid changes in the HIV-1/gp41 HR1 region associated with ongoing viral replication selected by T-20 (enfuvirtide) therapy. Abstract/Poster 43, 3rd European Conference on Viral Diseases 2004, Regensburg, Germany.

42. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1995, 333:1662-1669. http://amedeo.com/lit.php?id=7477218

43. Farthing C, Khanlou H, Yeh V, et al. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of once daily abacavir (ABC), lamivudine (3TC), and tenofovir DF (TDF) in treatment naïve HIV-infected patients. LB 46, 2nd IAS Meeting 2003, Paris, France.

44. Friend J, Parkin N, Liegler T, et al. Isolated Lopinavir Resistance after virological rebound of a ritonavir/lopinavir-based regimen. AIDS 2004, 18:1965-1970.

45. Gallant JE, Rodriguez A, Weinberg W, et al. Early non-response to tenofovir DF (TDF) + abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis. LB H-1722a, 43rd ICAAC 2003, Chicago, USA.

46. Garcia-Lerma JG, MacInnes H, Bennett D, et al. A novel genetic pathway of HIV type 1 resistance to stavudine mediated by the K65R mutation. J Virol. 2003;77:5685-5693. http://intapp.medscape.com/px/medlineapp/getdoc?pmi=12719561&cid=med

47. Gianotti N, Seminari E, Guffanti M, et al. Evaluation of atazanavir Ctrough, atazanavir genotypic inhibitory quotient, and baseline HIV genotype as predictors of a 24-week virological response in highly drug-experienced, HIV-infected patients treated with unboosted atazanavir. New Microbiol 2005; 28: 119-25. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16035256

48. Goebel F, Yakovlev A, Pozniak A, et al. TMC278: Potent anti-HIV activity in antiretroviral therapy-naïve patients. Abstract 160, 12th CROI 2005, Boston, USA. Abstract: http://www.retroconference.org/Search_Abstract_2005/Default.aspx

49. Gonzalez LM, Brindeiro RM, Aguiar RS, et al. Impact of nelfinavir resistance mutations on in vitro phenotype, fitness, and replication capacity of HIV type 1 with Subtype B and C Proteases. Antimicrob Agents Chemother 2004, 48: 3552-55. http://aac.asm.org/cgi/content/full/48/9/3552

50. Grant GM, Liegler T, Spotts G, et al. Declining nucleoside reverse transcriptase inhibitor primary resistance in San Francisco, 2000-2002. Abstract 120, XII International HIV Drug Resistance Workshop, 2003, Los Cabos, Mexico.

51. Greaves W, Landovitz R, Fatkenheuer G, Late virologic breakthrough in treatment-naive patients on a regimen of Combivir + Vicriviroc. Abstract 161LB, 13th CROI 2006, Denver, Colorado, USA. Abstract: http://www.retroconference.org/2006/Abstracts/27925.htm

52. Grossman Z, Istomin V, Averbuch D, et al; Israel AIDS Multi-Center Study Group. Genetic variation at NNRTI resistance-associated positions in patients infected with HIV-1 subtype C. AIDS 2004a; 18: 909-15. http://amedeo.com/lit.php?id=15060438

53. Grossman Z., Paxinos EE,. Averbuch D, et al. Mutation D30N is not preferentially selected by human immunodeficiency virus type 1 subtype C in the development of resistance to nelfinavir. Antimicrob Agents Chemother 2004b; 48:2159-2165. http://amedeo.com/lit.php?id=15155216

54. Hanna GJ, Balaguera HU, Steger KA, et al. Drug-selected and non-clade B pol genotypes in chronically HIV-1-infected antiretroviral-naive adults: response to antiretroviral therapy. Antiviral Ther 2001, 6(suppl1):111-112. Abstract 144. http://www.medscape.com/viewarticle/436299

55. Harrigan PR, Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. J Infect Dis 2000, 181:912-920. http://amedeo.com/lit.php?id=10720512

56. Harzic M, Pellegrin I, Deveau C, et al. Genotypic drug resistance during HIV-1 primary infection in France (1996-1999): frequency and response to treatment. AIDS 2002; 16: 793-796. http://amedeo.com/lit.php?id=11964538

57. Havlir DV, Gamst A, Eastman S, Richman DD. Nevirapine-resistant HIV: kinetics of replication and estimated prevalence in untreated patients. J Virol 1996, 70:7894-7899. http://amedeo.com/lit.php?id=8892912

58. Jacobsen H, Yasargil K, Winslow DL, et al. Characterization of HIV type 1 mutants with decreased sensitivity to proteinase inhibitor Ro 31-8959. Virology 1995, 206:527-534. http://amedeo.com/lit.php?id=7831807

59. Jayaraman G, Goedhuis N, Brooks J., Merks H, Sandstrom P, Archibald C. Trends in transmission of HIV-1 drug resistance among newly diagnosed, antiretroviral treatment naive HIV-infected individuals in Canada (1999-2003). Reviews in Antiviral Therapy 2006; 4: 50 (Abstract 50).

60. Jemsek J, Hutcherson P, and E Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naive, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. Abstract 51, 11th CROI 2004, San Francisco, USA. http://64.251.206.31/2004/AbstractSearch/AbstractSearch.aspx

61. Jimenez JL, Resino S, Martinez-Colom A, Bellon JM, Munoz-Fernandez MA. Mutations at codons 54 and 82 of HIV protease predict virological response of HIV-infected children on salvage lopinavir/ritonavir therapy. J Antimicrob Chemother 2005; Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16195257

62. Johnson VA, Brun-Vézinet F, Bonaventura C, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Fall 2006. Special contribution - drug resistance mutations. Top HIV Med 2006, 14: 125-30. Article: http://www.iasusa.org/pub/topics/2005/issue4/125.pdf

63. Kagan RM, Shenderovich MD, Heseltine PN, Ramnarayan K. Structural analysis of an HIV-1 protease I47A mutant resistant to the protease inhibitor lopinavir. Protein Sci 2005; 14: 1870-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15937277

64. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. J Virol 2001, 75:7462-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11462018

65. Kuecherer C, Poggensee C, Korn K, et al. High level of resistant HIV-1 in newly diagnosed patients both with documented seroconversion and with unknown date of infection. Abstract 10, 4th European HIV Drug resistance workshop 2006, Monte Carlo, France.

66. Lacey SF, Larder BA. Novel mutation (V75T) in HIV type 1 reverse transcriptase confers resistance to 2',3'-didehydro-2',3'- dideoxythymidine in cell culture. Antimicrob Agents Chemother 1994, 38:1428-1432. http://amedeo.com/lit.php?id=7522429

67. Lafeuillade A, Tardy JC. Stavudine in the face of cross-resistance between HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review. AIDS Rev 2003, 5:80-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12876897

68. Landman R, Descamps D, Peytavin G, et al. Early virologic failure and rescue therapy of tenofovir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: TONUS study. HIV Clin Trials 2005; 6: 291-301. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16452063

69. Landovitz R, Faetkenhauer G, Hoffmann C, et al. Characterization of susceptibility profiles for the CCR5 antagonist vicriviroc in treatment-naive HIV-infected subjects. XV International HIV Drug Resistance Workshop. June 13-17, 2006. Sitges, Abstract 18.

70. Lanier ER, Irlbeck D, Liao Q et al. Emergence of resistance-associated mutations over 96 weeks of therapy in subjects initiating ABC/3TC + d4T, EFV or APV/r. Abstract H-910, 43rd ICAAC 2003, Chicago, USA.

71. Larder B, de Vroey V, Dehertogh P, et al. Predicting HIV-1 phenotypic resistance from genotype using a large phenotype-genotype relational database. Abstract 106, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.

72. Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). Science 1989, 246:1155-1158. http://amedeo.com/lit.php?id=2479983

73. Larder BA, Bloor S. Analysis of clinical isolates and site-directed mutants reveals the genetic determinants of didanosine resistance. Antivir Ther 2001, 6:38.

74. Little SJ, Holle S, Routy JP, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. N Engl J Med 2002; 347:385-394. http://content.nejm.org/cgi/content/short/347/6/385

75. Loveday C, Devereux H, Huckett L, Johnson M. High prevalence of multiple drug resistance mutations in a UK HIV/AIDS patient population. AIDS 1999, 13: 627-628. http://amedeo.com/lit.php?id=10203393

76. Loutfy MR, Montaner JSG, Raboud JM, et al. Genotypic resistance assay for entire gp-41 sequence with identification of gp-41 polymorphisms in enfuvirtide-naive patients and new gp-41 mutations in patients failing enfuvirtide. Abstract WeOrB1292, 15th International AIDS Conference 2004; Bangkok, Thailand. http://www.iasociety.org/ejias/show.asp?abstract_id=2173981

77. Lu J, Sista P, Giguel F, Greenberg M, Kuritzkes DR. Relative replicative fitness of human immunodeficiency virus type 1 mutants resistant to enfuvirtide (T-20). J Virol 2004; 78: 4628-37. http://amedeo.com/lit.php?id=15078945

78. Marcelin AG, Lamotte C, Delaugerre C, et al. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in HIV type 1 protease inhibitor-experienced patients. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 594-600. http://amedeo.com/lit.php?id=12543665

79. Marcelin AG, Flandre P, Pavie J, et al. Clinically relevant genotype interpretation of resistance to didanosine. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1739-44. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15855490

80. Markowitz M, Mohri H, Mehandru S, et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. Lancet 2005; 365: 1031-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15781098

81. Martinez-Picado J, Savara AV, Sutton L, et al. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of HIV type 1. J Virol 1999, 73:3744-3752. http://amedeo.com/lit.php?id=10196268

82. Masquelier B, Race E, Tamalet C, et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns of HIV type 1 variants with insertions or deletions in the reverse transcriptase (RT): multicenter study of patients treated with RT inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45:1836-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11353634

83. Masquelier B et al. Genotypic determinants of the virological response to fosamprenavir/ritonavir in protease inhibitors experienced patients. Abstract 91, XV International HIV Drug Resistance Workshop 2006, Sitges, Spain.

84. Mayers D, Leith J, Valdez H, et al. Impact of three or four protease mutations at codons 33, 82, 84 and 90 on 2 week virological responses to tipranavir, lopinavir, amprenavir and saquinavir all boosted by ritonavir in Phase 2B trial BI 1182.51. Antivir Ther 2004;9:S163.

85. McColl D, Parkin N.T., Miller M, Mertenskötter T. Charakterisierung von klinischen Virus-Isolaten mit L74V oder K65R in einer großen Resistenzdatenbank. Abstract P126, 10. Deutscher und 16. Österreichischer AIDS Kongress 2005, Vienna, Austria.

86. Metzner KJ, Rauch P, Walter H, et al. Detection of minor populations of drug-resistant HIV-1 in acute seroconverters. AIDS 2005; 19: 1819-25. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16227789

87. Meyer PR, Matsuura SE, Schinazi RF, So AG, Scott WA. Differential removal of thymidine nucleotide analogues from blocked DNA chains by HIV reverse transcriptase in the presence of physiological concentrations of 2'-deoxynucleoside triphosphates. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:3465-72. http://amedeo.com/lit.php?id=11083661

88. Miller MD, Margot N, Lu B, et al. Genotypic and phenotypic predictors of the magnitude of response to tenofovir disoproxil fumarate treatment in antiretroviral-experienced patients. J Infect Dis 2004a; 189: 837-46. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=14976601

89. Miller MD. TAMs and Tenofovir. AIDS Reviews 2004b, 6:22-33. http://www.aidsreviews.com/2004/rev01/art_03.html

90. Miller MD, Margot NA, Hertogs K, Larder B, Miller V. Antiviral activity of tenofovir (PMPA) against nucleoside-resistant clinical HIV samples. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001, 20:1025-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11562951

91. Weber J, Chakraborty B, Weberova J, Miller MD, Quinones-Mateu ME. Diminished replicative fitness of primary human immunodeficiency virus type 1 isolates harboring the K65R mutation. J Clin Microbiol 2005; 43: 1395-400. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15750116

92. Miller MD, White KL, Petropoulos CJ, et al. Decreased replication capacity of HIV-1 clinical isolates containing K65R or M184V RT mutations. Abstract 616, 10th CROI 2003, Boston, USA.

93. Mink M, Mosier SM, Janumpalli S, et al. Impact of HIV type 1 gp41 amino acid substitutions selected during enfuvirtide treatment on gp41 binding and antiviral potency of enfuvirtide in vitro. J Virol 2005, 79: 12447-12454. Abstract: http://jvi.asm.org/cgi/content/abstract/79/19/12447

94. Mo H, King MS, King K, et al. Selection of resistance in protease inhibitor-experienced, HIV type 1-infected subjects failing lopinavir- and ritonavir-based therapy: Mutation patterns and baseline correlates. J Virol 2005, 79: 3329-38. http://jvi.asm.org/cgi/content/abstract/79/6/3329

95. Monachetti A, Castagna A, Bagnarelli P. Genetic and Phenotypic Characteristics of Enfuvirtide-resistant HIV-1 Isolates Evolved in vivo after Long-term Treatment. Abstract 660, 11th CROI 2004, San Francisco, USA. http://64.251.206.31/2004/AbstractSearch/AbstractSearch.aspx

96. Mueller SM, Daeumer M, Kaiser R, et al. Susceptibility to saquinavir and atazanavir in highly protease inhibitor (PI) resistant HIV-1 is caused by lopinavir-induced drug resistance mutation L76V. Antiviral Therapy 2004, 9:S44 (Abstract 38).

97. Naeger LK, Margot NA, Miller MD. Increased drug susceptibility of HIV-1 reverse transcriptase mutants containing M184V and zidovudine-associated mutations: analysis of enzyme processivity, chain-terminator removal and viral replication. Antivir Ther 2001, 6:115-26. http://amedeo.com/lit.php?id=11491416

98. Nijhuis M, Schuurman R, de Jong D, et al. Increased fitness of drug resistant HIV-1 protease as a result of acquisition of compensatory mutations during suboptimal therapy. AIDS 1999, 13:2349-59. http://amedeo.com/lit.php?id=10597776

99. Oette M, Kaiser R, Daumer M, et al. Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 41: 573-81. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16652031

100. Pao D, Andrady U, Clarke J, et al. Long-term persistence of primary genotypic resistance after HIV-1 seroconversion. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 37: 1570-3. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15577410

101. Parikh U, Koontz, Sluis-Cremer N, et al. K65R: a multinucleoside resistance mutation of increasing prevalence exhibits bi-directional phenotypic antagonism with TAM. Abstract 54, 11th CROI 2004; San Francisco, California, USA. http://www.retroconference.org/Search_Abstract_2004/AbstractSearch.aspx

102. Parkin NT, Chappey C, Petropoulos CJ. Improving lopinavir genotype algorithm through phenotype correlations: novel mutation patterns and amprenavir cross-resistance. AIDS 2003, 17: 955-962. http://amedeo.com/lit.php?id=14513419

103. Pellegrin I, Coureau G, Neau D, et al. Impact of baseline protease mutations on virological response (VR) to fosamprenavir/ritonavir (FAPV/r) based HAART in antiretroviral (ARV) experienced patients (Zephir Study). Abstract H-1059, 45th ICAAC 2005, Washington, DC.

104. Pellegrin I, Breilh D, Ragnaud JM, et al. Virological responses to atazanavir-ritonavir-based regimens: resistance-substitutions score and pharmacokinetic parameters (Reyaphar study). Antivir Ther 2006; 11: 421-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16856615.

105. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 1996, 271:1582-1586.

106. Petropoulos CJ, Parkin NT, Limoli KL, et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for HIV type 1. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:920-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10722492

107. Riva C, Violin M, Cozzi-Lepri A, et al. Transmitted virus with substitutions at position 215 and risk of virological failure in antiretroviral-naive patients starting highly active antiretroviral therapy. Antivir Ther 2002; 7:S103-S104.

108. Ross L, Parkin L, Chappey C, et al. HIV clinical isolates containing mutations representative of those selected after first line failure with unboosted GW433908 remain sensitive to other protease inhibitors. Abstract 19, XII Int HIV Drug Resist Workshop 2003, Los Cabos, Mexico.

109. Sax PE, Islam R, Walensky RP, et al. Should resistance testing be performed for treatment-naive HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. Clin Infect Dis 2005; 41: 1316-23. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16206108

110. Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. AIDS 2003; 17:1258-61. http://amedeo.com/lit.php?id=12819531

111. Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, et al. Rapid changes in HIV type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). J Infect Dism 1995, 171:1411-1419. http://amedeo.com/lit.php?id=7539472

112. Sharma PL, Crumpacker CS. Decreased processivity of HIV type 1 reverse transcriptase (RT) containing didanosine-selected mutation Leu74Val: a comparative analysis of RT variants Leu74Val and lamivudine-selected Met184Val. J Virol 1999, 73:8448-56. http://amedeo.com/lit.php?id=10482597

113. Shafer RW, Iversen AK, Winters MA, et al. Drug resistance and heterogeneous long-term virologic responses of HIV type 1-infected subjects to zidovudine and didanosine combination therapy. J Infect Dis 1995, 172:70-78. http://amedeo.com/lit.php?id=7541064

114. Shafer R. Genotypic Testing for HIV-1 Drug Resistance (2003).http://hivdb.stanford.edu/modules/lookUpFiles/pdf/GenotypicResistance.pdf

115. Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW, Albrecht MA, Katzenstein DA. Genetic correlates of efavirenz hypersusceptibility. AIDS 2004; 18: 1781-5. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15316338

116. Sugiura W, Matsuda Z, Yokomaku Y, et al. Interference between D30N and L90M in selection and development of protease inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:708-715. http://amedeo.com/lit.php?id=11850252

117. Snoeck J, Kantor R, Shafer RW, et al. Discordances between interpretation algorithms for genotypic resistance to protease and reverse transcriptase inhibitors of HIV are subtype dependent. Antimic Agents Chemoth 2006; 50: 694-701. http://amedeo.com/lit.php?id=16436728

118. Sista PR, Melby T, Davison D, et al. Characterization of determinants of genotypic and phenotypic resistance to enfuvirtide in baseline and on-treatment HIV-1 isolates. AIDS 2004; 18: 1787-94. http://amedeo.com/lit.php?id=15316339

119. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. AIDS 2002; 16: 209-18. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11807305

120. Tisdale M, Alnadaf T, Cousens D. Combination of mutations in HIV type 1 reverse transcriptase required for resistance to the carbocyclic nucleoside 1592U89. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:1094-1098. http://amedeo.com/lit.php?id=9145875

121. Truong HH, Grant RM, McFarland W, et al. Routine surveillance for the detection of acute and recent HIV infections and transmission of antiretroviral resistance. AIDS 2006; 20: 2193-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=17086059

122. Underwood M, St Clair M, Ross L, et al. Cross-resistance of clinical Samples with K65R, L74V, and M184V Mutations. Abstract 714, 12th CROI, Boston, MA, USA. http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/25534.htm

123. Valer L, De Mendoza C, De Requena DG, et al. Impact of HIV genotyping and drug levels on the response to salvage therapy with saquinavir/ritonavir. AIDS 2002; 16:1964-6.

124. Van der Horst C, Quinn JB, Hinkle J, et al. Predictors of virologic failure in HIV-infected adults on a stable lamivudine HAART regimen. Abstract H21050, 42nd ICAAC 2003, San Diego, USA.

125. Vandamme AM, Van Laethem, de Clercq E. Managing resistance to anti-HIV drugs. Drugs 1999, 57:337-361. http://amedeo.com/lit.php?id=10193687

126. Vingerhoets J, Azijn H, Fransen E, et al. TMC125 displays a high genetic barrier to the development of resistance: evidence from in vitro selection experiments. J Virol 2005; 79: 12773-82. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16188980

127. Vingerhoets J, Janssen K, Welkenhuysen-Gybels J, et al. Impact of baseline K103N or Y181C on the virological response to the NNRTI TMC125: analysis of study TMC125-C223. Abstract 17, XV International HIV Drug Resistance Workshop, 2006. Sitges, Spain.

128. Vora S, Marcelin AG, Gunthard HF, et al. Clinical validation of atazanavir/ritonavir genotypic resistance score in protease inhibitor-experienced patients. AIDS 2006; 20: 35-40. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16327317

129. Weinheimer S, Discotto L, Friborg J, Yang H, Colonno R. Atazanavir signature I50L resistance substitution accounts for unique phenotype of increased susceptibility to other protease inhibitors in a variety of human immunodeficiency virus type 1 genetic backbones. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3816-24. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16127058

130. Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, et al. Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness. Ann Intern Med 2001; 134: 440-50. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11255519

131. Wensing AM, Boucher CA. Worldwide transmission of drug-resistant HIV. AIDS Rev 2003; 5: 140-55. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=14598563

132. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. J Infect Dis 2005; 192: 958-66. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16107947

133. Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. AIDS 2002; 16: Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12370521

134. White KL, Margot NA, Ly JK, et al. A combination of decreased NRTI incorporation and decreased excision determines the resistance profile of HIV-1 K65R RT. AIDS 2005; 19: 1751-60. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16227782

135. Wiese N, Müller H, Hingst K, et al. Primary resistance mutations and polymorphisms in gp41-sequences of HIV-1 B-and non-B subtypes from Fuzeon-naïve patients. Abstract P174, 10. Deutscher und 16. Österreichischer AIDS Kongress 2005, Vienna, Austria.

136. Wilson JW. Update on antiretroviral drug resistance testing: Combining laboratory technology with patient care. AIDS Read 2003; 13:25-38. http://www.medscape.com/viewarticle/448717

137. Winters MA, Shafer RW, Jellinger RA, et al. HIV type 1 reverse transcriptase genotype and drug susceptibility changes in infected individuals receiving dideoxyinosine monotherapy for 1 to 2 years. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:757-762. http://amedeo.com/lit.php?id=9087484

138. Wirden M, Malet I, Derache A, et al. Clonal analyses of HIV quasispecies in patients harbouring plasma genotype with K65R mutation associated with thymidine analogue mutations or L74V substitution. AIDS 2005; 19: 630-2. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15802984

139. Xu L, Pozniak A, Wildfire A, et al. Emergence and evolution of enfuvirtide resistance following long-term therapy involves heptad repeat 2 mutations within gp41. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1113-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15728911

140. Yanchunas J Jr, Langley DR, Tao L, et al. Molecular basis for increased susceptibility of isolates with atazanavir resistance-conferring substitution I50L to other protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2005, 49: 3825-32. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16127059

10. Schwangerschaft und HIV

Therapie der Mutter und Prävention für das Neugeborene

Mechthild Vocks-Hauck

Einleitung

Die HIV-Infektion des Neugeborenen ist in Westeuropa und den USA seit der Einführung der antiretroviralen Transmissionsprophylaxe und der elektiven Sectio selten geworden. Während die perinatale HIV-Transmissionsrate in Europa Anfang der 90er Jahre noch bei etwa 15 % lag, beträgt sie heute nur noch wenige Prozent (Connor 1994, European Collaborative Study 2005). HIV-Infektionen post partum sind vermeidbar, sofern HIV-infizierte Mütter nicht stillen. Seit der Einführung der Transmissionsprophylaxe hat sich auch die Therapie der HIV-Infektion gewandelt. Eine Schwangerschaft gilt heute nicht mehr generell als Kontraindikation für eine antiretrovirale Therapie (Agangi 2005, CDC 2006 a).

Im folgenden Kapitel werden die Empfehlungen der Deutschen und Österreichischen AIDS-Gesellschaft zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft zusammengefasst (DAIG 2005). Berücksichtigung finden auch europäische (Coll 2002, British HIV Association 2005) und amerikanische Guidelines (CDC 2006 a). Kontinuierlich aktualisierte Empfehlungen finden sich auch auf der AIDSinfo-Internetseite http://hiv.net/link.php?id=190.

HIV-Therapie in der Schwangerschaft

Beginn der HIV-Therapie während der Schwangerschaft

Zu unterscheiden ist zwischen Frauen mit und ohne eigene Therapieindikation. Bei mütterlicher Indikation wird in der Regel in der Schwangerschaftswoche 13 + 0 begonnen, sonst ab Schwangerschaftswoche 32 + 0. Therapieindikation und Medikamentenauswahl werden wie bei nicht-schwangeren Frauen beurteilt. Da die CD4-Zellzahl in der Schwangerschaft physiologischerweise um etwa 10-20 % erniedrigt ist, sollten die Schwellenwerte für den Beginn der Behandlung nach oben korrigiert werden. Für symptomfreie Patientinnen gilt daher nach den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen und nach den CDC (2006b), dass mit der antiretroviralen Therapie

unterhalb von 200 - 350 CD4-Zellen/µl (15-20 % relativ) oder

bei einer Viruslast von > 50.000 – 100.000 HIV RNA Kopien/ml (RT-PCR oder b-DNA Version 3.0)

begonnen werden sollte. Vor Therapiebeginn sollte ein Resistenztest und ggf. eine Subtypisierung durchgeführt werden (siehe *Resistenzen*, Seite 309).

Bei der Behandlung ist zu beachten,

dass AZT – sofern Resistenztest und die zu erwartende Toxizität dem nicht entgegenstehen – Bestandteil der Kombination sein sollte und

dass Efavirenz wegen möglicher Teratogenität im ersten Trimenon, aber auch die Kombination DDI + D4T **nicht** eingesetzt werden sollten.

Selbst eine maximale Virussuppression bietet keine Gewähr dafür, dass HIV nicht übertragen werden kann. Daher wird auch bei suffizient therapierten Schwangeren eine Transmissionsprophylaxe empfohlen (siehe unten).

Tabelle 1: Besonderheiten der HIV-Therapie in der Schwangerschaft

Risikoaufklärung: Nur AZT ist zur perinatalen Transmissionsprophylaxe zugelassen
Resistenztestung, ggf. HIV-Subtypisierung
Kein Efavirenz (Sustiva®) im ersten Trimenon (Teratogenität)
Kein D4T+DDI (Zerit®+Videx®) wegen Mitochondriopathie
Erhöhte Toxizität von Nevirapin bei Frauen mit einer CD4-Zellzahl >250/µl
Erhöhte Toxizität bei Kombinationstherapie, daher einmal pro Monat Kontrolle von Laktat, Leberwerten, Viruslast, CD4-Zellzahl
Plasmaspiegelbestimmung und eventuell Dosisanpassung

Therapiefortführung während der Schwangerschaft

Immer mehr HIV-infizierte Frauen, bei denen eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, sind antiretroviral vorbehandelt. Wenn die Schwangerschaft **nach** dem ersten Trimenon diagnostiziert wird, sollte die Therapie in der Regel fortgesetzt werden. Eine Therapieunterbrechung mit Anstieg der Viruslast und einer möglichen Verschlechterung des Immunstatus birgt die Gefahr einer Krankheitsprogression und letztlich einer Beeinträchtigung von Mutter und Fetus. AZT sollte spätestens ab der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) Bestandteil der Kombinationstherapie sein.

Frauen, bei denen die Schwangerschaft **während** des ersten Trimenons diagnostiziert wird, sollten über Nutzen und Risiken der Therapie in diesem Zeitraum aufgeklärt werden. Insbesondere bei reduziertem Immunstatus wird die ART bei sorgfältigen Laborkontrollen und Ultraschalldiagnostik weitergeführt. Allerdings sollte auf Substanzen, die embryotoxisch wirken können, in der Frühschwangerschaft verzichtet werden (siehe Tabelle 1).

Therapieunterbrechung im ersten Trimenon

Frauen, die die antiretrovirale Therapie während der Schwangerschaft z. B. wegen einer Hyperemesis unterbrechen müssen, sollten die Therapie erst dann erneut beginnen, wenn zu erwarten ist, dass sie Medikamente wieder toleriert wird. Alle Medikamente – mit Ausnahme der NNRTIs – werden gleichzeitig ab- und wieder angesetzt (s.u.).

In anderen Fällen - gerade wenn die Schwangerschaft sehr früh diagnostiziert wird - mag die Furcht vor möglichen embryotoxischen Wirkungen zu einer Unterbrechung der ART bis nach dem ersten Trimenon führen. Es gibt indes Hinweise darauf, dass nach Therapieunterbrechung in der Schwangerschaft die vollständige Virussuppression im weiteren Verlauf erschwert ist (Liuzzi 2006). Eine ständig aktualisierte Zusammenfassung des Kenntnisstandes über antiretrovirale Medikamente in der Schwangerschaft findet sich im Internet unter http://hiv.net/link.php?id=189.

Wenn die Therapie unterbrochen wird, werden NRTIs und PIs gleichzeitig ab- und wieder angesetzt, um die Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden. Wegen des meist nicht exakt zu bestimmenden Schwangerschaftsalters wird der Wiederbeginn

meist auf die Zeit nach SSW 13 + 0 terminiert. Aufgrund ihrer langen Halbwertszeit sollten NNRTIs bis zu drei Wochen vor den NRTIs abgesetzt werden; alternativ kann der NNRTI vorher durch einen geboosterten PI ersetzt werden. Wegen des komplizierten Unterbrechungsmodus wird eine Nevirapin-haltige Therapie jedoch in der Praxis meist fortgesetzt.

Kombinationstherapie für die Zeit der Schwangerschaft

Es ist zunehmend üblich, auch bei einer Viruslast von nur 1.000-10.000 HIV-RNA Kopien/ml ab dem zweiten Trimenon (CDC 2006 a) bzw. der SSW 32 + 0 der Schwangeren eine Kombinationstherapie anzubieten. Diesem Ansatz liegt die Überlegung zugrunde, dass jede Verminderung der Viruslast auch das Transmissionsrisiko weiter zu senken vermag.

Bei einer Viruslast unter 1.000 Kopien/ml lässt sich der Vorteil einer Sectio gegenüber einer vaginalen Entbindung nicht mehr nachweisen (Shapiro 2004). Daher ist in den USA sowie einigen europäischen Ländern für Frauen unter früher ART und nicht nachweisbarer Viruslast, bei denen keine geburtshilflichen Komplikationen erwartet werden, eine vaginale Entbindung möglich. Diese nehmen in Europa zu, die Raten liegen inzwischen bei über 30 % (Rodrigues 2006). Da die Studiendaten nicht eindeutig sind, und die elektive Sectio weiterhin als sicherer angesehen wird (ECS 2005), wird dagegen in Deutschland meist noch an der Sectio festgehalten.

Therapiemonitoring

CD4-Zellzahl und Viruslast sollten monatlich bestimmt werden, ferner Hämoglobin zum Ausschluss einer AZT-assoziierten Anämie, Transaminasen wegen einer potentiellen Lebertoxizität sowie Laktatspiegel zur frühzeitigen Erkennung von Laktatazidosen. Wenn mit PIs behandelt wird, sind besonders die Blutglukosespiegel engmaschig zu kontrollieren (El Beitune 2006). Resistenzen und Plasmaspiegel werden bestimmt bei Therapiebeginn und ggf. -versagen.

Besonderheiten der HIV-Therapie in der Schwangerschaft

Wegen der potentiellen Embryotoxizität und des veränderten hepatischen Metabolismus in der Schwangerschaft sowie z.T. erniedrigten Plasmaspiegeln sind einige Regeln zu beachten (CDC 2006 a) (Tabelle 2). Wichtig ist, dass bei nachweisbarer Plasmavirämie in jedem Fall eine Resistenzprüfung veranlasst wird. Eine AZT-Resistenz wurde bei ca. 17 % der Frauen in der Schwangerschaft nachgewiesen, und bei bis zu 73 % infizierter Neugeborener (Delaugerre 2006), die dadurch wahrscheinlich eine schlechtere Prognose haben (Vignoles 2006).

HIV-Medikamente in der Schwangerschaft

NRTIs

Nukleosidanaloga sind plazentagängig und können toxische Schäden bei Mutter und Kind verursachen. Nach den bisherigen Erfahrungen sind dies vor allem Anämien, Neutropenien und (bei Kombinationen) die Laktatazidose.

Für Nukleosidanaloga wie AZT, 3TC, D4T und Abacavir kann nach bisheriger Datenlage festgestellt werden, dass die Teratogenität sicher nicht mehr als zweifach

ansteigt (Antiretroviral Pregnancy Registry 2004). Die meisten Erfahrungen gibt es mit AZT. Nachbeobachtungen von mehr als 20.000 Kindern, die eine AZT-Prophylaxe erhalten hatten, ergaben keine gravierenden Nebenwirkungen. Eine Analyse der Todesursachen von 223 Kindern, die innerhalb der ersten fünf Lebensjahre verstarben, konnte medikamententoxische Ursachen ausschließen (The Perinatal Safety Review Working Group 2000). Auch andere Studien fanden keine Schädigung der mitochondrialen DNA oder neurologische Entwicklungsstörungen bei HIV-exponierten Kindern nach HAART (Alimenti 2006).

Im Gegensatz dazu zeigte eine prospektive Untersuchung von 2.644 ART-exponierten, nicht-infizierten Kindern in 0,26 % neurologische Symptome bei persistierender mitochondrialer Dysfunktion (Barret 2003). Als Zeichen eine Neurotoxizität galten Verzögerungen akustisch evozierter Potentiale (Poblano 2004), ferner unspezifische Veränderungen in zerebralen MRTs der perinatal mit AZT und 3TC exponierten Kinder (Tardieu 2005). Erhöhte Laktatwerte sowie Beeinträchtigungen der Hämatopoese lassen sich bei Kindern noch 24 Monate nach kombinierter NRTI-Exposition nachweisen. Noch nach acht Jahren waren die neutrophilen Granulozyten perinatal NRTI-exponierter Kinder erniedrigt (ECS 2004). Schwere Mitochondriopathien wurden unter Kombination von D4T+DDI beobachtet. Tenofovir erwies sich bei kurzfristiger Gabe als unschädlich (Rodman 2006).

NNRTIs

Nevirapin wurde erfolgreich in der perinatalen Prävention eingesetzt, vor allem in Kombination mit AZT. Wegen der erhöhten Lebertoxizität in den ersten 18 Behandlungswochen bei Frauen mit einer CD4-Zellzahl über 250/µl sollte die Behandlung engmaschig überwacht werden, besonders in der Zeit der Dosiseskalation (Boehringer 2004). Nevirapin sollte bei schwangeren Frauen mit über 250 CD4-Zellen/µl nur unter sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung eingesetzt werden (CDC 2006 a). In einer retrospektiven Studie traten bei 197 schwangeren Frauen in 5,6 % der Fälle toxische Nebenwirkungen auf, die in 3,6 % zum Absetzen der Therapie führten (Joao 2006).

Unter Nevirapin entwickeln sich selbst bei Ein- oder Zweimalgabe in mehr als 20 % der Fälle Resistenzmutationen (Flys 2005).

In den Fällen, in denen die Mutter in weniger als zwei Stunden nach der Nevirapingabe entbindet oder in denen kein Nevirapin gegeben wurde, erhält das Neugeborene sofort nach der Geburt eine Dosis Nevirapin und nach 48-72 Stunden eine weitere Dosis (Stringer 2003). Efavirenz wird wegen Embryotoxizität beim Menschen (Neuralrohrdefekte, Bristol Myers Squibb 2004) im ersten Trimenon der Schwangerschaft gar nicht und nach dem zweiten nur dann eingesetzt, wenn es keine Alternative gibt und eine sichere Kontrazeption nach der Entbindung durchgeführt wird (CDC 2006 b). Nach vereinzelten Neuralrohrdefekten, die für die FDA Anlass waren, Efavirenz der Kategorie D zuzuordnen, sind allerdings keine weiteren Fälle von Teratogenität durch diese Substanz bekannt geworden (Beckerman 2006).

Tabelle 2: HIV-Medikamente in der Schwangerschaft

Bevorzugte NRTIs (plazentagängig)	AZT + 3TC AZT + DDI	AZT wird in der Plazenta metabolisiert; Risiko für Mitochondriopathie: DDI>D4T>AZT>3TC>>ABC>TDF
Alternative NRTIs (plazentagängig)	D4T + 3TC Abacavir Tenofovir FTC	gute Verträglichkeit in PACTG 332 wenig publizierte Erfahrungen erste publizierte Daten beim Menschen Alternative zu 3TC, kaum Erfahrung
NNRTIs (plazentagängig)	Nevirapin	breiter Einsatz in der perinatalen Prophylaxe; Hepatotoxizität ↑ besonders bei > 250 CD4-Zellen; Enzyminduktion, rasche Resistenzen
PIs (wenig plazentagängig)	Nelfinavir Indinavir Ritonavir Lopinavir/r Saquinavir Amprenavir Fosamprenavir Atazanavir Tipranavir Darunavir	früher breite Anwendung, aber ungeboostert Hyperbilirubinämie, Nephrotoxizität nur als Boosterung zunehmend Erfahrung, Plasmaspiegel wenig ↓ niedrige Plasmaspiegel, nur geboostert einige Erfahrungen; Lösung kontraindiziert wenig Erfahrungen erste Erfahrungen, indirekte Hyperbilirubinämie, auch bei Neugeborenen Kasuistik Kasuistik
Entry-Inhibitoren	T-20	Erste Erfahrungen (Kasuistiken)

Proteaseinhibitoren (PIs)

PIs sollten aufgrund möglicher diabetogener Wirkungen (Beitune 2005, Hitti 2006) und Hepatotoxizität vor allem in der fortgeschrittenen Schwangerschaft engmaschig (monatlich im 3. Trimenon) überwacht werden. Auch Hyperlipidämien treten vermehrt auf (Floridia 2006). Die meisten Erfahrungen bestehen mit Nelfinavir (Timmermans 2005). Da Nelfinavir nicht geboostert wird, und die Plasmaspiegel erniedrigt sein können (Khuuong-Josses 2006), wird die Substanz inzwischen seltener eingesetzt als früher. Indinavir kann zu Hyperbilirubinämie und Nephrolithiasis führen, die Plasmaspiegel können erniedrigt sein (Kosel 2003). Wie Indinavir sollte auch Saquinavir mit Ritonavir geboostert werden. Auch Lopinavir/r-Plasmaspiegel sind besonders im dritten Trimenon erniedrigt (Mirocknick 2006). Bei Atazanavir/r wurden milde Hyperbilirubinämien bei Neugeborenen beschrieben (Morris 2005b).

Frühere Vermutungen erhöhter Fehlbildungsraten unter PIs wurden widerlegt, zumal PIs aufgrund der Molekülgröße kaum plazentagängig sind. Eine Zunahme von Frühgeburten unter PI-haltiger HAART (ECS 2004) wurde in anderen Studien ebenfalls bisher nicht bestätigt (Morris 2005a, Tuomala 2005). Einer aktuellen Studie zufolge besteht möglicherweise ein erhöhtes Eklampsierisiko (Suy 2006).

Alfa-Fetoproteinspiegel sollen unter PI-Regimen erniedrigt sein, nicht jedoch die Serumspiegel von unkonjugiertem Östriol und humanem Choriongonadotropin (Einstein 2004).

Entry- oder Fusionsinhibitor

T-20 wurde bei schwangeren Frauen mit multiresistenten Viren teilweise erfolgreich eingesetzt, auch in Kombination mit Tipranavir (Wensing 2006). Therapieversagen mit perinataler HIV-Transmission sind beschrieben. Wahrscheinlich besteht keine Plazentagängigkeit (Brennan-Benson 2006).

FDA-Klassifikation für Medikamente in der Schwangerschaft

Die amerikanische FDA hat die potentielle Toxizität von Medikamenten in der Schwangerschaft nach den Kategorien B-D unterteilt. Alle antiretroviralen Substanzen gehören den Kategorien B-D an, da eine „Unbedenklichkeit durch Studien am Menschen“ (Kategorie A) nicht vorkommt.

FDA-Kategorie B bedeutet: „Tierversuche konnten ein Risiko für den Feten nicht zeigen, kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen wurden nicht durchgeführt“. In die FDA-Kategorie B fallen DDI, FTC, Tenofovir, Atazanavir, Saquinavir, Ritonavir, Nelfinavir und T-20.

FDA-Kategorie C bedeutet: „Die Sicherheit in der Schwangerschaft ist beim Menschen nicht untersucht, Tierversuche zeigten ein Risiko oder wurden bisher nicht durchgeführt, eine Anwendung in der Schwangerschaft sollte nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko Abwägung erfolgen.“ In die FDA-Kategorie C fallen alle anderen als die unter B geführten Präparate.

FDA-Kategorie D bedeutet: „Gut kontrollierte oder Beobachtungsstudien haben bei schwangeren Frauen ein Risiko für den Fetus gezeigt. Dennoch kann ein potentieller Nutzen des Medikamentes gegenüber dem Risiko überwiegen.“ Diese Kategorie gilt für Efavirenz. Es kann akzeptabel sein, falls es in einer lebensbedrohlichen Situation gebraucht oder wenn sichere Medikamente nicht eingesetzt werden können.

Prävention der perinatalen HIV-Infektion

HIV wird zu etwa 75 % unter oder in den letzten Wochen vor der Geburt übertragen. Etwa 10 % der vertikalen HIV-Infektionen finden vor dem dritten Trimenon statt, und 10-15 % geschehen durch Stillen.

Die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Transmission korreliert mit der Viruslast. Dies scheint auch für Frauen zu gelten, die antiretroviral behandelt werden (Tabelle 3). Liegt die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze der derzeit verfügbaren Tests, ist die Wahrscheinlichkeit einer Transmission zwar extrem niedrig, Infektionen sind jedoch auch in diesen Situationen beschrieben worden. Neben hoher Viruslast erhöhen Frühgeburten und ein vorzeitiger Blasensprung das Transmissionsrisiko.

Daher besteht die wesentliche Vorsorge darin, dass der Immunstatus der Mutter verbessert und ihre Plasmavirämie reduziert wird. Falls die Mutter antiretroviral behandelt wird, sollten die Medikamente möglichst auch unter der Geburt zu den vorgegebenen Zeiten eingenommen werden, um einen maximalen Effekt zu erzielen und die Gefahr einer Resistenzentwicklung zu minimieren. An der Restübertragungsrate von unter 2 % sind Virusresistenzen zu über 20 % beteiligt (Birkhead 2006).

Tabelle 3: Risikofaktoren der perinatalen HIV-Transmission

Hohe mütterliche Viruslast
Niedrige CD4-Zellzahl
Erkrankung der Mutter
Vaginale Entbindung bei Viruslast > 1.000 Kopien ohne ART
Vorzeitiger Blasensprung von > 4 Std.
Frühgeburt (< 37. Schwangerschaftswoche)
Stillen

Zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission sollte im Gespräch mit der Schwangeren erwähnt werden, dass intravenöser Drogengebrauch oder ungeschützter Geschlechtsverkehr mit verschiedenen Partnern mit einem erhöhten Risiko der HIV-Übertragung assoziiert sind.

Zur medizinischen Prävention zählen neben der ART der Mutter

- die antiretrovirale Prophylaxe vor und unter der Geburt
- die primäre Sectio caesarea am wehenlosen Uterus, da die vaginale Entbindung das Transmissionsrisiko bei einer Viruslast von > 1.000 Kopien/ml erhöht
- die postnatale antiretrovirale Postexpositionsprophylaxe der Kinder
- die Vermeidung des Stillens

Medikamentöse Transmissionsprophylaxe

Kombinations-Prophylaxe

Bei einer Viruslast von mehr als 10.000 Kopien/ml sollte ab der Schwangerschaftswoche 32 + 0 bis kurz nach der Geburt eine Kombinationstherapie eingeleitet werden (Tabelle 4). Bei Risikoschwangerschaften (z. B. Mehrlinge) wird die Prophylaxe schon in der SSW 29 + 0 begonnen. Eine Monoprophylaxe mit AZT oder Zweifachkombination von AZT+3TC ist wegen der Resistenzentwicklung (Mandelbrot 2001) problematisch. Daher wird zunehmend eine HAART als Prophylaxe eingesetzt, und zwar mit einem geboosterten PI. Nevirapin enthaltende Kombinationen werden wegen erhöhter Toxizität bei CD4-Zellzahlen über 250/µl nur unter sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung eingesetzt.

Tabelle 4: Transmissionsprophylaxe bei Standardrisiko und Viruslast > 10.000 HIV-RNA-Kopien/ml

Nach Resistenztestung ab SSW 32 + 0:
2 x 250-300 mg AZT (selten als „Mono"-Prophylaxe bei Viruslast << 10.000 Kopien/ml) + zweiter NRTI + plus PI/r (geboostert)
Unter der Geburt (elektive Sectio in SSW 37 + 0 bis zur SSW 37 + 6) wird der Mutter zur Standardprophylaxe AZT intravenös infundiert:
2 mg/kg i.v. als „loading dose" über 1 Stunde ca. 3 Stunden präoperativ
1 mg/kg i.v. intraoperativ bis zur Entwicklung des Kindes
Beim Neugeborenen AZT-Monoprophylaxe *innerhalb von 6 Stunden post partum* :
2 mg/kg oral alle 6 Stunden für 2-4 Wochen oder bei oraler Unverträglichkeit:
1,5 mg/kg i.v. alle 6 Stunden für 10 Tage

Prophylaxe bei antiretroviraler Vorbehandlung der Schwangeren

Schwangere, die antiretroviral vorbehandelt sind, sollten AZT ab SSW 32 + 0 in die Kombination integrieren. Bei D4T-haltigen Kombinationen sollte D4T wegen des Antagonismus zu AZT ausgetauscht werden. Bei Anämien oder AZT-Resistenzen werden andere NRTI eingesetzt, z. B. 3TC, DDI, Abacavir oder Tenofovir.

Vorgehen bei zusätzlichen Schwangerschaftsrisiken

Die in Tabelle 5 aufgeführten Schwangerschaftsrisiken erfordern eine intensivierte Prophylaxe. Das Risiko der Transmission sinkt auch hier bei suffizienter HIV-Therapie. Bei Frühgeburten z.B. trat eine perinatale HIV-Transmission nur dann auf, wenn die Mütter keine oder nur eine AZT-Monoprophylaxe erhalten hatten (Aagaard-Tillery 2006).

Intra partum-Prophylaxe ohne vorausgehende Behandlung

Wird die HIV-Infektion erst zum Zeitpunkt der Geburt bekannt, erhalten Mutter und Neugeborenes eine Zwei- oder Dreifach-Prophylaxe mit AZT (plus 3TC und/oder Nevirapin (erhöhtes Risiko bei niedriger Viruslast bzw. stark erhöhtes Risiko bei hoher Viruslast und/oder geburtsmedizinischen Komplikationen).

Einfach (Mono)-Prophylaxe

Schwangere Frauen ab der 32. SSW, die von ihrer Immunitätslage her nicht therapiebedürftig sind, eine niedrige Viruslast (deutlich unter 10.000, nach CDC unter 1.000 Kopien/ml) und einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf haben, können eine AZT-Monotherapie mit elektiver Sectio erhalten. Dieses Schema wird dennoch in weniger als 10 % angewendet, nicht nur weil zunehmend AZT-resistente Viren nachgewiesen werden, sondern auch angesichts des (bei kurzer Therapie allerdings geringen) Resistenzrisikos. Die AZT-Monoprophylaxe soll aber an dieser Stelle erwähnt werden, da sie unter teratogenen Aspekten aktuell bleibt.

Behandlung unter der Geburt

Elektive Sectio bei unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf

Die Sectio wird vor Eintritt der Wehen zwischen der SSW 37 + 0 und 37 + 6 unter Verwendung einer blutarmen OP-Technik nach Misgav-Ladach zügig und von erfahrenen Gynäkologen durchgeführt. Die stumpfe Präparation und die Entwicklung des Kindes in der stehenden Fruchtblase gelten als ideal (Schäfer 2001). Eine vaginale Entbindung bei Frauen mit negativer Viruslast unter längerfristiger HAART wird in Deutschland bei fehlendem Beweis der Unbedenklichkeit (Shapiro 2004, ECS 2005) noch nicht empfohlen.

Risikoschwangerschaft

Bei einer Mehrlingsschwangerschaft ist die Technik die gleiche wie bei der Einlingssectio. Allerdings sind Geschick und Erfahrung des Operateurs besonders gefragt. Bei der Frühgeburt ist die Sectio auch zur Hypoxievermeidung des Frühgeborenen wichtig, die Besonderheiten zur Prophylaxe sind oben aufgeführt. Beim vorzeitigen Blasensprung von unter vier Stunden ist eine Sectio aus Prophylaxegründen sinnvoll, wenn es die Situation noch zulässt. Bei einem Blasensprung von über vier Stunden ist kein Vorteil der Sectio gegenüber einer vaginalen Entbindung zu erwarten. Die vaginale Geburt sollte dennoch möglichst rasch geschehen, da das HIV-Transmissionsrisiko pro Stunde um etwa 2 % steigt, in Abhängigkeit von der Viruslast. Wichtig ist dann die Erweiterung des Prophylaxeschemas (Tabelle 5 und 6). Bei nicht nachweisbarer Viruslast sind die Transmissionsrisiken geringer.

Tabelle 5: Prophylaxe bei erhöhtem Transmissionsrisiko

Erhöhtes Risiko	Mutter	Kind
Mehrlings-schwangerschaft	AZT-Monoprophylaxe möglich; Kombinationstherapie, z.B. AZT + 3TC + PI/r ab SSW 29 + 0	Innerhalb von 6 Std. post partum AZT 4 x 2 mg/kg oral für 4 Wochen (ggf. nach 10 Tagen i.v. umstellen auf orale Gabe)
Vorzeitige Wehen	Kombinations-therapie, z.B. AZT + 3TC + PI/r	Innerhalb von 6 Std. post partum AZT 4 x 2 mg/kg oral 4-6 Wochen **plus** Nevirapin 2 mg/kg einmalig nach 48-72 h * AZT–Dosierung bei Frühgeburt (FG) < 35. SSW: 2 x 2 mg/kg oral oder 2 x 1,5 mg/kg i.v., ab Tag 15: 3 x 2 mg/kg oral (bei Frühgeburt <30.SSW ab Tag 29)
Frühgeburt 33+0-36+6 SSW** Mütterliche AZT-Prophylaxe < 4 Wochen	zusätzlich zu AZT oder einer Kombinationstherapie: Nevirapin*	Wie bei vorzeitigen Wehen (s.o.)

* siehe Kapitel NNRTIs, Seite 110

**bei Frühgeborenen auch Dreifach-Prophylaxe (s.u.): 3TC bei FG aber zurückhaltend

FW = Fruchtwasser; NG = Neugeborenes; p.p. = post partum

Unbekannter HIV-Status

Falls zum Zeitpunkt der Geburt der HIV-Status unbekannt ist und ein Verdacht besteht, ist ein HIV-Schnelltest zu empfehlen. Wegen der zwar hohen, aber unzureichenden Spezifität ist die Verwendung von zwei Schnelltests verschiedener Hersteller sinnvoll. Ist ein Test negativ, liegt wahrscheinlich keine Infektion vor.

Tabelle 6: Vorgehen zur Prophylaxe bei Komplikationen in der Schwangerschaft und während der Geburt bei stark erhöhtem Risiko

Stark erhöhtes Risiko	Mutter	Kind
Frühgeburt <33+0 SSW Vorzeitiger Blasensprung > 4 h Amnioninfektionssyndrom Anstieg der Viruslast zum Ende der Schwangerschaft	Zusätzlich zu AZT oder einer Kombinationstherapie: Nevirapin*	AZT (Dosierung s. o.) über 4-6 Wochen plus 3TC** 2 x 2 mg/kg über 4-6 Wochen **plus** Nevirapin* 2 mg/kg innerhalb 2 h bis 48 Std + 2. Dosis 48-72 Std. postpartal (falls präpartal kein NVP oder <2 Std. zwischen Einnahme u. Entbindung). (Falls präpartal Nevirapin, dann nur 1x nach 48-72 Std.)
Schnittverletzung des Kindes Ingestion von blutigem Fruchtwasser Diagnose: HIV-Infektion erst post partum		Wie oben

*siehe Kapitel NNRTIs, Seite 110.

**bei Frühgeborenen: 3TC zurückhaltend einsetzen

Behandlung des Neugeborenen

Postnatale Standardprophylaxe

Die postnatale Transmissionsprophylaxe beginnt möglichst innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Geburt mit einer oralen oder – bei gastrointestinalen Symptomen – intravenösen AZT-Prophylaxe. Die Dauer der oralen Standardprophylaxe wurde auf zwei (bis vier) Wochen verkürzt (Vocks-Hauck 2001).

Prophylaxe bei erhöhtem Risiko (Mehrlinge, Frühgeborene)

Bei Mehrlingen ohne weitere Risiken wird eine AZT-Prophylaxe von vier Wochen empfohlen (ohne Nevirapin). Frühgeborene erhalten zusätzlich Nevirapin, das entweder einmal vor der Geburt der Mutter und einmal dem Frühgeborenen oder zweimal postnatal gegeben wird. Erfolgte die maternale Nevirapin-Gabe weniger als eine Stunde vor der Geburt, so wird die Gabe beim Neugeborenen in die ersten 48 Stunden vorgezogen (Stringer 2003). War Nevirapin Bestandteil der Kombinationstherapie der Mutter, wird die Dosis bei Neugeborenen wegen möglicher Enzyminduktion auf 4 mg/kg verdoppelt. Außerdem erhalten die Neugeborenen eine

verlängerte AZT-Prophylaxe in der für Frühgeborene vorgeschlagenen Dosierung (s.u.) für die Dauer von vier bis sechs Wochen.

Prophylaxe bei stark erhöhtem Transmissionsrisiko

Ein stark erhöhtes Risiko besteht z. B. nach vorzeitigem Blasensprung, bei Amnioninfektionssyndrom, hoher Viruslast vor der Geburt, fehlender Transmissionsprophylaxe, Schnittverletzung des Kindes unter der Sectio sowie Absaugen von blutigem Fruchtwasser aus dem Gastrointestinal- oder Respirationstrakt. Bei Kindern mit zusätzlichen Transmissionsrisiken wird eine Kombinationsprophylaxe von AZT+3TC sowie eine zweimalige Gabe von Nevirapin empfohlen. Die pharmakokinetische Daten zur HAART bei Neugeborenen sind allerdings äußerst begrenzt.

Vorgehen bei fehlender prä- und intranataler Prophylaxe

Eine Kombinationsprophylaxe mit AZT+3TC beginnt innerhalb der ersten 6 bis 12 Stunden nach der Geburt. Zusätzlich wird eine perinatale Nevirapin-Prophylaxe mit einer Zweimalgabe angeraten.

Wird eine HIV-Infektion erst nach der Geburt bekannt, scheint eine Kombinationsprophylaxe, die innerhalb von 48 Stunden begonnen wird, deutlich wirksamer als eine erst nach drei Tagen einsetzende (Transmissionsraten 9,2 vs. 18,4 %, Wade 1998). Aber auch danach lässt sich noch ein gewisser Benefit von AZT gegenüber keiner Prophylaxe nachweisen (18,4 vs. 26,6 %) (Tabelle 6). Daher kann auch ein später Beginn einer postnatalen Prophylaxe (> 3 Tage) mitunter noch sinnvoll sein.

Weitere Studien zur HIV-Prävention bei Neugeborenen

Eine Übersicht über Studien zur Pharmakokinetik bei Neugeborenen gibt Tabelle 7 (u.a. Ronkavilit 2001 u. 2002, Mirochnik 2005).

Um die HIV-Therapie während der Schwangerschaft und die Prophylaxe der perinatalen HIV-Infektion zu verbessern, ist eine sorgfältige Dokumentation klinischer Daten notwendig. In den USA existiert das „Antiretroviral Pregnancy Registry“ als umfangreiches Therapieregister, aus dem durch „case reports“ über HIV-exponierte Neugeborene Erkenntnisse über die potentielle Teratogenität von HIV-Medikamenten gewonnen werden:

Antiretroviral Pregnancy Registry, Research Park, 1011 Ashes Drive, Wilmington NC 28405 Tel.(international) 910-265-0238, Fax 910-265-0637 oder +44-1895-825-005, email: Registry@pharmaresearch.com; http://www.APRegistry.com.

Tabelle 7. Studien zur antiretroviralen Prophylaxe bei Neugeborenen

Kurzname	Mittlere Tagesdosis	Häufigste Nebenwirkungen	Studien
AZT Zidovudin Retrovir®	4x2 mg/kg, 2x 2 mg/kg bei FG*<35.SSW, ab Tag 15: 3x2 mg/ kg* , bei FG<30.SSW ab Tag 29	Anämie, Neutropenie In Kombination mit 3TC: Mitochondriopathie	(P)ACTG 076, 316, 321, 353, 354, 358 HIVNET 012 III PACTG331(FG)
3TC Lamivudin Epivir®	2x2 mg/kg bei NG (< 30 Tage)	GI NW, Erbrechen, Mitochondriopathie in Kombination Unverträglichkeit bei FG	PACTG 358
DDI Didanosin Videx®	2x50 mg/m^2 ab 14. Tag	Diarrhoe, Pankreatitis, Mitochondriopathie in Kombination	PACTG 239, 249 HIV-NAT
D4T Stavudin Zerit®	2x0,5mg/kg(< 30 Tage)	Mitochondriopathie in Kombination	PACTG 332, 356 HIV-NAT
ABC Abacavir Ziagen®	1x2-4 mg/kg ; > 1 Mo. 2x8 mg/ kg(Studie)	Hypersensitivitäts-Reaktion, Mitochondriopathie, Laktatazidose	PACTG 321
NVP Nevirapin Viramune®	1x2-4 mg/kgoder 1x120 mg/m^2 für 14 Tage, danach 2x3,5-4mg/kg oder x2x120 mg/m^2 (max. 2x200mg/m^2)	Hepatotoxizität, Exanthem, Hyperbilirubinämie	PACTG 316,356, HIVNET 012
NFV Nelfinavir Viracept®	2x40 (55-65) mg/kg (Studie) ab einer bis zu 6 Wochen	GI NW: besonders Diarrhoe	PACTG 353, 356
RTV Ritonavir Norvir®	1x350 mg/m^{2}oder 2x350/m^2 für 4 Wochen (Studie)	Hyperbilirubinämie, GI NW	PACTG 354

FG = Frühgeborene; RG = Reifgeborene; ED = Einzeldosen; (P)ACTG = (Pediatric) AIDS Clinical Trial Group; HIV-NAT = HIV-Netherlands Australia Thailand Research Collaboration; GI NW = Gastrointestinale Nebenwirkung NG = Neugeborene

Hinweis: Außer für AZT bei Reifgeborenen sind die Dosierungen Studien entnommen worden. Nicht zugelassene antiretroviralen Substanzen sollten bei Neugeborenen möglichst nur in Studien eingesetzt werden

Literatur

1. Aagaard-Tillery KM, Lin MG, Lupo V, Buchbinder A, Ramsey PS. Preterm premarure rupture of membranes in human immunodeficiency virus-infected women: a novel case series. Infect Dis Obstet Gynecol 2006; 14: 532-4. http//hiv.net/link.php?id=17093352
2. Alimenti A, Forbes JC, Oberlander TF, et al. A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy. Pediatrics 2006 ; 118 : e1139-45. http://hiv.net/link.php?id=16940166
3. Barret B, Tardieu M, Rustin P et al. Perstistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in large prospective cohort. AIDS 2003; 17: 1769-85. http://hiv.net/link.php?id=12891063
4. Beitune PE, Duarte G, Foss MC et al. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. Diabetes Metab Res Rev 2005. http://hiv.net/link.php?id=16021650
5. Beckerman K, Watts H, Covington D, et al. Assessing the Risk of central nervous system birth defects associated with ART exposure during pregnancy. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 5-9, 2006; Denver, CO. Abstract 713
6. Birkhead G, Kowalski E, Hackel S, Pulver W, Glaros R, Warren B. The contribution of infection acquired during pregnancy to residual mother-to-child transmission rates in New York State. XVI International AIDS Conference, August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract WePe0271
7. Brennan-Benson P, Pakianathan M, Rice P, et al. Enfurvitide prevents vertical transmisssion of multidrug-resistant HIV-1 in pregnancy but does notcross the placenta. AIDS 2006; 20: 297-9 http://hiv.net/link.php?id=16511429
8. British HIV Association. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission. March 31, 2005. http://www.bhiva.org/guidelines/2005/pregnancy/Pregnancy/2005.doc**Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.**
9. Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, et al. Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter Study. JAMA 2004; 292: 269-71.

10. Capparelli E, Mirochnick M, Dankner WM, et al. Zidovudine pharmakokinetics in premature infants exposed to HIV. J Pediatr 2003; 142: 47-52.

11. Centers for Disease Control (CDC). Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. October 12, 2006a. http://www.aidsinfo.nih.gov

12. Centers for Disease Control (CDC). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Recommentations of the panel on clinical practices for treatment of HIV. October 10, 2006b. http://www.aidsinfo.nih.gov**Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.**

13. Coll O, Fiore S, Floridia M, et al. Pregnancy and HIV-infection: a European consensus on management. AIDS 2002; 16:Suppl 2 1-18. htttp://hiv.net/link.php?id=12479261

14. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of HIV type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994; 331:1173-80. htttp://hiv.net/link.php?id=7935654

15. Delaugerre C, Cornet D, Chaix ML, et al. Mechanisms of acquisition of ART drug-resistent virus in HIV-1-infected newborns in the French Perinatal Cohort (EPF-ANRS). 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 5-9, 2006; Denver, CO. Abstract 644.

16. **Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.**Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG), Robert Koch Institut et al. Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft. Stand Juni 2005. http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/BR_LINIE/BR_LINIE.HTM

17. Einstein FH, Wright RL, Trentacoste R et al. The impact of protease inhibitors on maternal serum screening analyte levels in pregnant women who are HIV- positive. Am J Obstet Gyneol 2004, 191:1004-1008.http://hiv.net/link.php?id=15467580

18. El Beitune P, Duarte G, Fos MC, et al. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. Diabetes MetabRes Rev 2006; 22: 59-63. http://hiv.net/link.php?id=16021650

19. European Collaborative Study. Levels and patterns of neutrophil cell counts over the first 8 years of life in children of HIV-infected mothers. AIDS 2004; 18: 2009-2017. http://hiv.net/link.php?id=15577622

20. European Collaborative Study. Mother- to- child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2005; 40: 458-65. http://hiv.net/link.php?id=15668871

21. Floridia M, Tamburrini E, Ravizza M, et al. Lipide profil durino pregnancy in HIV-infected women. HIV Clin Trials 2006; 7: 184-93. http://hiv.net/link.php?id=17065030

22. Flys T, Nissley DV, Claasen CW et al. Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose nevirapine. J Infect Dis 2005; 192: 24-9. http://hiv.net/link.php?id=15942890**Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.**

23. Hitti J, Anderson J, McComsey G, et al. Effect of protease inhibitor-based ART on glucose tolerance in pregnancy: ACTG A 5084. 13th Conference on Retroviruses ans Opportunistic Infections; February 5-9, 2006; Denver, CO. Abstract 711

24. Joao EC, Calvet GA, Menezes JA, et al. Nevirapine toxicity in a cohort of HIV-1-infected pregnant women. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 199-202. http://hiv.net/link.php?id=16389032**Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.**

25. Kosel BW, Beckerman KP, Hayashi S, et al. Pharmakokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women. AIDS 2003; 17: 1195-9. http://hiv.net/link.php?id=1281952

26. Liuzzi G, Mosti S, Lorenzini P, et al. HIV-resistance testing durino pregnancy: prevalence and determinants of viral suppression at delivery. XVI International AIDS Conference, August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract CDB0400

27. Magder LS, Mofenson L, Paul ME, et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 38: 87-95. http://hiv.net/link.php?id=15608531

28. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant tansmission of HIV-1. JAMA 2001; 285: 2083-93. http://hiv.net/link.php?id=11311097

29. Mirochnick M, Caparelli. Pharmakokinetics of antiretrovirals in pregnant women. Clin Pharmacokinet 2004; 43:1071-87 http://hiv.net/link.php?id=15568888

30. Mirochnik M, Stek A, Acevedo M et al. Safety and pharmacokinetics of nelfinavir coadministered with zidovudine and lamivudine in infants during the first 6 weeks of life. J Acquir Immune Defic Syndr 2005: 39. http://hiv.net/link.php?id=15905735

31. Mirochnick M, Stek A, Caparelli E, et al. Adequate Lopinavir exposure achieved with a higher dose during the third trimester of pregnancy.13th Conference on Retroviruses ans Opportunistic Infections; February 5-9, 2006; Denver, CO. Abstract 710.

32. Mok J, Pembrey I, Tovo PA , Newell M; for the European Paediatric Hepatits C Virus Network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur ?Obstet Gynecol Surv 2005; 60: 572-574. http://hiv.net/link.php?id=16121099

33. Morris AB, Dobles AR, Cu-Uvin S et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. J Acquir Immune Defic Syndr 2005a ; 40: 30-3. http://hiv.net/.link.php?id=16123678

34. Morris A, Juethner S, Theroux E. Atazanavir use in pregnancy..3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 24-27, 2005 b, Rio de Janeiro. Abstract TuPe5.52P01

35. Poblano A, Figueroa I, Figueroa-Damian, Schnaas I. Effects of prenatal exposure to Zidovudine and Lamivudine on brainstem auditory evoked potentials in infants from HIV-infected women. Proc West Pharmacol Soc 2004; 47: 46-9. http://hiv.net/link.php?id=15633610

36. Rodman J, Flynn P, Shapiro D et al.Pharmakokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumavate in HIV-1-infected pregnant women and their infants. 13th Conference on Retroviruses ans Opportunistic Infections; February 5-9, 2006; Denver, CO. Abstract 708

37. Rodrigues A, Faucher P, Batalian A, et al. Mode of delivery of HIV-infected women : a retrospective study of 358 pregnancies followed in the same hospital between 200 and 2004. Gynecol Obstet Fertil. 2006: 304-11. http://hiv.net/link.php?id=16574463

38. Rongkavilit C, Thaithumyanon P, Chuenyam T, et al. Pharmacokinetics of stavudine and didanosine coadministered with nelfinavir in HIV-exposed neonates. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3585-90. http://hiv.net/link.php?id=11709344

39. Schäfer A. HIV und Schwangerschaft. L'Age-Stehr J, Helm EB (Hrsg). AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Praxis und Klinik. In Springer Verlag 2001; Bd 1: 1-18.

40. Shapiro D, Tuomola R, Pollack H, et al. Mother-to-child transmission risk according to antiretrovirals, mode of delivery, and viral load in 2895 U.S. women (PACTG 367). Abstract 99, 11th CROI 2004, San Francisco.Stringer JS, Sinkala M, Chapman V, et al. Timing of the maternal drug dose and risk of perinatal HIV transmission in the setting of intrapartum and neonatal single dose nevirapine. AIDS 2003; 17: 1165-69. http://hiv.net/link.php?id=14654326

41. Suy A, MartinezE, Coll D, et al. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. AIDS 2006; 20: 59-66. htttp://hiv.net/link.php?id=16327320**Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.**

42. Tardieu M, Brunelle F, Raybaud C et al. Cerebral MR imaging in uninfected children born to HIV-seropositive mothers and perinatally exposed to zidovudine. AJNR Am J Neuroradiol 2005; 26: 695-701. http://hiv.net/link.php?id=15814907**Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.**

43. The Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five united states cohorts. J Aquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 2000; 15: 261-8. http://hiv.net/link.php?id=11115957

44. Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. AIDS 2005; 19: 795-9. http://hiv.net/link.php?id=15867493

45. Tuomala RE, Watts DH, Li d, et al. Improved obstretic outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005: 1-38. http//hiv.net/link.php?id=15764963

46. Vignoles M, Gonzáles-Ayala S, Barboni G, et al. High frequency of mutations associated to antiretroviral drug resistance in recently diagnosed HIV-infected children. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 5-9, 2006; Denver, CO. Abstract 682

47. Vocks-Hauck M. HIV-Infektion und AIDS bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen. In L'Age-Stehr J, Helm EB (Hrsg). AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Springer Verlag 2001; Bd 1: 1-49.

48. Wade NA, Bearkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regiments of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the HIV. N Engl J Med 1998; 339: 1409-14. http://hiv.net/link.php?id=9811915

49. Wade NA, Unadkad JD, Huang S, et al. Pharmacokinetics and safety of stavudine in HIV-infected pregnant women and their infants: Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 332. J Infect Dis 2004; 190: 2167-74. http://hiv.net//link.php?id=15551216

50. Wensing AM, Boucher CA, van Kasteren M, ban Dijken PJ, Geelen SP, Juttmann JR. Prevention of mother –to-child transmission of mutlti-drug resistant HIV-1 using maternal therapy with both enfuvirtideand tipranavir. AIDS 2006; 26: 1465-7. http://hiv.net//link.php?id=16791028

11. Antiretrovirale Therapie bei Kindern

Tim Niehues

Charakteristika der HIV-Infektion im Kindesalter

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Die HIV-Infektion des Kindesalters unterscheidet sich von der Infektion des Erwachsenalters hinsichtlich des Infektionsweges, der Virusdynamik, der Reife des Immunsystems und der klinischen Manifestationen. Bei der antiretroviralen Therapie ist zu berücksichtigen, dass in utero oft schon eine Exposition bestanden hat, dass die Pharmakokinetik altersabhängig ist und dass die Optimierung der Adhärenz einen kindgerechten Ansatz erfordert.

Über 95 % der Kinder werden *vertikal* durch die Mutter infiziert. *Horizontale* Übertragungswege wie Transfusionen, Geschlechtsverkehr und Drogenmissbrauch sind bei Kindern in Deutschland eine Ausnahmesituation. Allerdings ist ein Teil der nach Deutschland eingewanderten HIV-infizierten Kinder durch kontaminierte Transfusionen infiziert worden.

In 75-90 % wird HIV *peri- oder intrapartal* übertragen. Für 10-25 % der Kinder wird eine Transmission *in utero* angenommen. Die Übertragung durch Stillen ist möglich, spielt aber in den entwickelten Ländern keine Rolle, da HIV-infizierten Müttern vom Stillen dringend abgeraten wird. Obwohl eine effektive Transmissionsprophylaxe die Transmissionsrate auf unter 2 % senken kann, kommt es weiterhin zu Neuinfektionen, wenn der HIV-Status der Mutter unbekannt bleibt, die Transmissionsprophylaxe unvollständig ist oder die Mutter in ihrem Herkunftsland keinen Zugang zur Transmissionsprophylaxe hat.

Ohne ART wird ein *bimodaler* natürlicher Verlauf der vertikalen Infektion beobachtet: Bei etwa 10-25 % zeigt sich eine schnelle Progression mit AIDS-definierender Symptomatik (s. unten) und/oder tödlichem Verlauf noch innerhalb des ersten Lebensjahres. Der Großteil der Kinder (75-90 %) zeigt einen wesentlich langsameren Verlauf mit einer mittleren Progressionsdauer von über 8 Jahren. Die Krankheitsprogression wird heute wesentlich durch die Effizienz der antiretroviralen Therapie bestimmt.

Bei der Geburt ist die Viruslast zunächst niedrig (<10.000 Kopien/ml), steigt dann aber innerhalb der ersten 1-2 Lebensmonate bei unbehandelten Kindern deutlich an (>100.000 Kopien/ml) und nimmt schließlich bis zum Alter von 4-5 Jahren nur zögerlich ab. Diese Virusdynamik unterscheidet sich damit von der meist raschen Abnahme der Viruslast des unbehandelten Erwachsenen innerhalb weniger Monate nach der akuten Infektion (Abb. 1). Begünstigend für die höhere Viruslast sind das Wachstum des lymphatischen Systems und die Unfähigkeit des unreifen Immunsystems im Kindesalter, eine HIV-spezifische Immunantwort zu entwickeln.

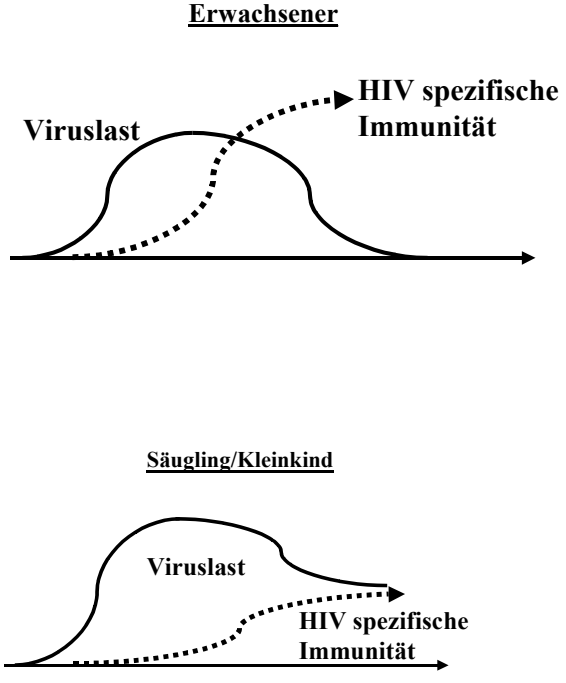


Abb.1: Unterschiede im natürlichen Verlauf der Viruslast und der anti-HIV Immunität zwischen Erwachsenen und Säuglingen/Kleinkindern.

Auch das Spektrum der klinischen Manifestationen ist im Kindesalter ein anderes. Die bei Erwachsenen typische Manifestation einer akuten HIV-Infektion mit Fieber, Halsschmerzen, Lymphadenopathie und mononukleoseähnlichem Krankheitsbild fehlt hier. Typisch sind hingegen spezielle klinische Manifestationen, die in die CDC-Klassifikation der HIV-Infektion im Kindesalter eingehen (Tabelle 1).

Eine gefürchtete Komplikation im Säuglingsalter ist die HIV bedingte Enzephalopathie. Säuglinge und Kleinkinder präsentieren sich mit Opisthotonus, kognitiven Defekten, dem Verlust von Meilensteinen und Hyperreflexie. Im Liquor findet sich nicht immer eine hohe Viruslast. Es besteht keine spezifische Therapie und auch die zügige Einleitung einer intensiven HAART unter Einschluss von zwei NRTIs und jeweils einem PI und NNRTI ist nicht immer erfolgreich.

Tabelle 1. Klinische Stadien gemäß der CDC-Klassifikation für die HIV-Infektion im Kindesalter (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00032890.htm)

CDC Stadium	**Klinische Symptomatik**
Stadium N: Keine Symptomatik	Kinder, die keine Symptome oder klinische Zeichen einer HIV-Infektion oder nur eines der unter Stadium A aufgeführten Symptome haben
Stadium A: Frühsymptome	Kinder, die zwei oder mehr der folgenden Symptome haben, aber keine der in Stadium B und C aufgeführten Symptome • Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie • Dermatitis • Parotitis • Rezidivierende Infekte der oberen Atemwege, Sinusitiden oder Otitiden
Stadium B: Mäßig schwere Symptome	Kinder, die andere als die in Stadium A und C aufgeführten Symptome haben. Beispiele für Symptome des Stadiums B sind: • Anämie (Hb < 8 g/dL), Neutropenie (<1,000/μl), Thrombozytopenie (<100,000/μl) über > 30 Tage • Bakterielle Meningitis, Pneumonie, Sepsis (eine Episode) • Oropharyngeale Candidiasis, über > 2 Monate persistierend, bei Kindern >6 Monate • Kardiomyopathie • CMV-Infektion mit Beginn im 1. Lebensmonat • Durchfälle, rezidivierend oder chronisch • Hepatitis • Herpes simplex (HSV)-Stomatitis, mehr als zwei Episoden pro Jahr • HSV-Bronchitis, -Pneumonitis oder -Ösophagitis im 1. Lebensmonat • Herpes zoster (> 2 Episoden an > 1 Dermatom), disseminierte Varizellen • Leiomyosarkom • Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)* • Nephropathie • Persistierendes Fieber > 1 Monat Dauer • Toxoplasmose im 1. Lebensmonat; Nokardiose

Tabelle 1. Klinische Stadien gemäß der CDC-Klassifikation für die HIV-Infektion im Kindesalter (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00032890.htm)

CDC Stadium	Klinische Symptomatik
Stadium C: Schwere Symptome, AIDS	• Mehr als eine schwere kulturell nachgewiesene Infektion mit gewöhnlichen Bakterien innerhalb von 2 Jahren • HIV-Enzephalopathie • Wasting-Syndrom, Kachexie • Pneumocystis jiroveci (vormals „carinii")-Pneumonie (PCP) • Zerebrale Toxoplasmose bei Kindern im Alter > 1 Monat • Kryptosporidiose mit Durchfällen > 1 Monat Dauer • Isosporidiasis mit Durchfällen > 1 Monat Dauer • Verschiedene Lymphome inkl. ZNS-Lymphome • Kaposi-Sarkom • Progressive multifokale Leukenzephalopathie • HSV-bedingte mukokutane Ulzera (Dauer > 1 Monat) oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis durch HSV bei Kindern im Alter > 1 Monat • Lymphoide interstitielle Pneumonie durch EBV • CMV: u.a. Retinitis, Ösophagitis, Kolitis bei Kindern im Alter >1 Monat • Candidiasis des Ösophagus, des Tracheobronchialsystems • Extrapulmonale Kryptokokkose • Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose • Tuberkulose, atypische Mykobakteriosen

*LIP wird als B klassifiziert, gilt aber weiterhin bei Meldung als AIDS definierende Erkrankung.

Schließlich sind CD4-Zellzahlen bei Kindern anders zu interpretieren (Tab. 2). Normwerte bei Erwachsenen sind bei Säuglingen hoch pathologisch. Ein Säugling mit 700 CD4-Zellen/µl hat einen schweren Immundefekt!

Diagnose der HIV-Infektion

Diagnose bei Kindern unter 18 Monaten

Antikörper alleine beweisen keine Infektion! Aufgrund der hohen anti-HIV-IgG-Titer bei infizierten Müttern persistieren die mütterlichen Antikörper noch bis zu 18 Monate nach der Geburt. Für den direkten Nachweis von HIV steht mit der PCR eine hochsensitive und -spezifische Methode zur Verfügung. Innerhalb der ersten 48 Stunden nach Geburt gelingt er so bei 38 % der infizierten Kinder, innerhalb der ersten zwei Lebenswochen sind 93 % positiv (Dunn 1995). Eine positive HIV-PCR sollte unverzüglich in einer zweiten Blutprobe bestätigt werden. Allerdings ist zu beachten, dass die in Europa weniger prävalenten HIV-1 Subtypen A, C-H und O in der konventionellen PCR dem Nachweis entgehen können. In diesen Fällen ist es sinnvoll, Mutter und Kind parallel mit dem gleichen Test untersuchen. Ist die Mutter negativ, ist nach Rücksprache mit dem Virologen eine andere Testmethode zu wählen. Nabelschnurblut ist für die Diagnostik wenig geeignet, da mütterliche Zellen im Nabelschnurblut ein falsch positives Ergebnis ergeben können. Das Verschwinden der mütterlichen IgG-Antikörper (Seroreversion) sollte dokumentiert werden. Erst dann ist die kindliche HIV-Infektion endgültig ausgeschlossen.

In den Entwicklungsländern ist die Diagnostik eine andere, da nicht jedes asymptomatische, HIV-exponierte Kind systematisch auf HIV untersucht wird. Die WHO hat für „poor resource settings“ ein spezielles diagnostisches Vorgehen vorgeschlagen: http://www.who.int/hiv/paediatric/infantdiagnosis.pdf

Diagnose bei Kindern über 18 Monaten

Siehe Kapitel *Der HIV-Test*, Seite 47.

Indikation zur antiretroviralen Therapie

Eine antiretrovirale Therapie bei Kindern stellt nur in Ausnahmesituationen einen Notfall dar. Es ist deshalb keine Zeitverschwendung, sich die Entscheidung für oder gegen eine HAART gut zu überlegen. Angesichts der lebenslangen Behandlung, begrenzter Optionen und möglicher Nebenwirkungen ist ein vorzeitiger „Verbrauch” effektiver Therapien wenig sinnvoll. Bei asymptomatischen Kindern mit einer geringen Viruslast und ohne Immundefekt kann daher durchaus mit dem Beginn der HAART gewartet werden.

Die Therapieindikation wird anhand virologischer, immunologischer und klinischer Kriterien gestellt. In einer Metaanalyse von 17 Studien mit 3.941 Kindern, die keine Therapie oder eine AZT-Monotherapie erhalten haben, waren Viruslast und CD4-Zahl unabhängige prognostische Marker für das Endstadium AIDS oder für den Tod durch die HIV-Erkrankung (Dunn 2003).
Aktualisierte Empfehlungen der Konsensgruppe der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) sind ebenso wie die europäischen und US-Empfehlungen im Internet frei zugänglich (http://hiv.net/link.php?id=236, http://hiv.net/link.php?id=237, http://hiv.net/link.php?id=238).

Für Entwicklungsländer hat die WHO kürzlich Therapieleitlinien vorgeschlagen, die die eingeschränkte Verfügbarkeit und das Spektrum der Koinfektionen berücksichtigen: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/index.html.

Im Säuglingsalter ist das Risiko, an AIDS zu sterben, besonders hoch (Galli 1995). CD4-Zellzahl und Viruslast sind in dieser Altersgruppe in Bezug auf die Krankheitsprogression weniger aussagekräftig. Die PAAD empfiehlt daher eine Therapie in den *ersten 12 Lebensmonaten* unabhängig von virologischen, immunologischen und klinischen Kriterien. In einer retrospektiven Studie bei 205 HIV-infizierten Kindern zwischen 1988 und 2001 entwickelte keines der 23 Kinder, die bereits im Säuglingsalter mit HAART begonnen hatten, AIDS (Berk 2005). Selbst eine frühe Mono- oder Zweifach NRTI-Therapie (nicht mehr empfohlen!) im Alter von 2 Monaten war signifikant günstiger als ein späterer Therapiebeginn im Alter von 3-4 Monaten.

Viruslast

Angesichts der besonderen Virusdynamik wird in den PAAD-Empfehlungen auch das Alter des Kindes berücksichtigt (Tabelle 2). Die Viruslast liegt in den ersten zwei Lebensjahren um ein Vielfaches höher als bei älteren Kindern, ohne dass dies auf eine schlechtere Prognose hinweist. Es ist zu betonen, dass die Viruslastwerte lediglich Richtwerte darstellen, die nicht durch klinische Studien im Kindesalter abgesichert sind.

Tabelle 2. Indikation zur HAART nach Alter, Viruslast und relativer CD4-Zellzahl (PAAD 2005)

	Klinik	**Viruslast**	**CD4-Zellzahl (in %)**
0-12 Monate*	Alle Stadien (CDC Klassifikation)	Alle unabhängig von der Viruslast	Alle unabhängig von CD4 %
12-24 Monate	B und C	> 100.000	< 25 %
25-48 Monate	B und C	> 100.000	< 20 %
> 48 Monate	B und C	> 100.000	< 15 %

Die Empfehlungen sind ein Minimalkonsens, individuell kann ein anderes Vorgehen gerechtfertigt sein. *Pharmakokinetische Daten im Neugeborenen- und Säuglingsalter liegen vor für: DDI+D4T+Nelfinavir und AZT+3TC+Nevirapin

Immunologische und klinische Kriterien

Die Besonderheit der T-Zellentwicklung im Kindesalter erfordert eine altersabhängige Bewertung der CD4-Zellzahl (Tabelle 3). Der prädiktive Wert der Viruslast alleine ist möglicherweise weniger bedeutsam als die Kombination aus Viruslast und CD4-Zellzahl. Das AIDS-Risiko und die Mortalität korrelieren eng mit den CD4-Zellzahlen. Bei älteren Jugendlichen kann als immunologisches Kriterium die CD4-Zellzahl aus den Therapieempfehlungen für Erwachsene (siehe *Antiretrovirale Therapie*, Seite 95) herangezogen werden. In den PAAD-Empfehlungen wird bei Kindern in den Stadien N1 (keine Symptomatik) und A1 (Frühsymptome) nicht generell zur HAART geraten.

Tabelle 3. Immunologische Stadien gemäß der CDC-Klassifikation für die HIV-Infektion im Kindesalter von 1994, basierend auf den absoluten bzw. relativen CD4-Zellzahlen

	< 12 Monate		**1- 5 Jahre**		**6-12 Jahre**	
CDC Stadium*	Zellzahl/µl	(%)	Zellzahl/µl	(%)	Zellzahl/µl	(%)
Stad. 1: Keine Immunsuppression	≥1.500	(≥ 25)	≥ 1.000	(≥ 25)	≥ 500	(≥ 25)
Stad. 2: Mäßige Immunsuppression	750-1.499	(15-24)	500-999	(15-24)	200-499	(15-24)
Stad. 3: Schwere Immunsuppression	< 750	(<15)	< 500	(< 15)	< 200	(< 15)

* Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 1994; 43:826-31.

Therapievoraussetzungen

Die antiretrovirale Therapie von Kindern wird zunehmend komplexer. Sie setzt eine interdisziplinäre Betreuung der Kinder und der betroffenen Familien voraus (Abb.2)

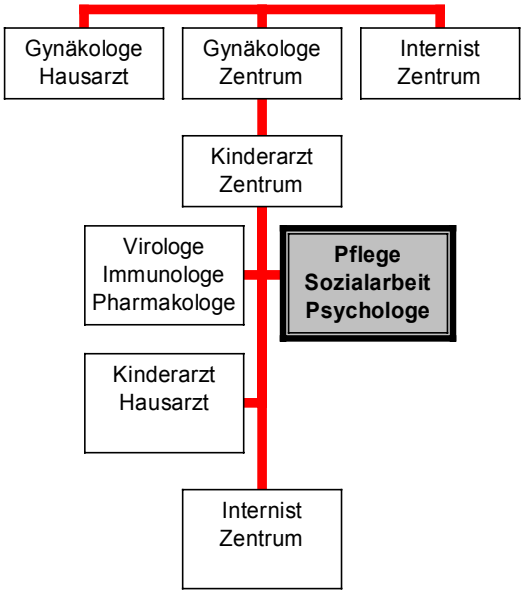


Abb. 2: Interdisziplinäre Betreuung von Kindern und Familien, die von HIV betroffen sind.

Wichtigste Voraussetzung für eine erfolgreiche ART ist auch bei Kindern eine ausreichende Adhärenz, die Einhaltung der gemeinsam von Arzt und Patient/Eltern definierten Therapieziele. Die Therapie sollte an die zu erwartende Adhärenz angepasst werden. In der prospektiven PACTG 377-Studie wurde die Adhärenz (= über die letzten 3 Tage vor Ambulanzbesuch keine Gabe verpasst) bei 125 Kindern über 48 Wochen gemessen. Nach dieser Definition waren nur 70 % der Kinder adhärent (Van Dyke 2002). Eine regelmäßige Motivation der Patienten und Eltern ist daher wichtig. Die Einnahmemodalitäten müssen detailliert abgesprochen und dem Tagesablauf der Kinder angepasst sein. Medikamentenpläne und altersgerechte Cartoons über die Wirkungsweise der Medikamente können die Adhärenz fördern. Die Adhärenz Jugendlicher in der Pubertät ist besonders problematisch und oft nur durch intensive Team-Betreuung gemeinsam mit Pflegepersonal, Psychologen und Sozialarbeitern sicher zu stellen. Eine mehrtägige stationäre Aufnahme bei Therapiebeginn oder -wechsel kann erforderlich sein, um die Einnahme durch geschultes Pflegepersonal zu kontrollieren Nebenwirkungen (z. B. allergischen Reaktionen) zu behandeln (gemäß § 39 SGB V, Notwendigkeit einer vollstationären Behandlung).

In der Praxis ist darauf zu achten, dass die Kinder nicht aus ihrer Dosis “herauswachsen”. Außerdem kann bei Medikamenten wie Nevirapin die Dosierung nach Körpergewicht statt nach Körperoberfläche zu Unterdosierungen führen (Menson 2006).

Zur Pharmakokinetik antiretroviraler Substanzen im Kindesalter liegen kaum Daten vor. Erhebliche Unterschiede von Kind zu Kind scheinen möglich, weshalb es sinnvoll ist, in größeren Abständen die Plasmaspiegel zu bestimmen, um mangelnde Adhärenz, Einnahmefehler und Unterdosierungen frühzeitig zu erkennen.

Schließlich sind die regelmäßige körperliche Untersuchung sowie Blutuntersuchungen durch einen im Umgang mit HIV-infizierten Kindern erfahrenen Arzt Voraussetzung, um Nebenwirkungen zu erfassen und die Therapie erfolgreich zu steuern. Vor Therapieentscheidungen sollten möglichst zwei unabhängig voneinander entnommene Blutproben vorliegen. Diese sollten, wenn möglich, im Abstand von mindestens 14 Tagen zu einer Infektion oder Impfung gemacht werden, da diese die Viruslast durch Aktivierung HIV-infizierter Zellen erhöhen können. Der Therapieerfolg wird neben Viruslastmessungen durch regelmäßige Bestimmungen der CD4- und CD8-T-Zellsubpopulationen überprüft.

Therapiestrategie

Eine Eradikation von HIV ist derzeit nicht möglich. Selbst bei Kindern, die unter HAART jahrelang unter der Nachweisgrenze bleiben und bei denen keine HIV-spezifischen Antikörper mehr nachweisbar sind, werden Viren mit ultrasensitiven Assays nachgewiesen (Persaud 2004). Nutzen und Risiko der ART müssen daher genau abgewogen werden. Eine lebenslange Dauertherapie hat erhebliche Konsequenzen für die betroffenen Kinder und ihre Familien. Jede Unterbrechung oder inkonsequente Einnahme verursacht zudem möglicherweise größere Schäden als der (vorläufige) Verzicht.

Es gibt allerdings auch Hinweise, dass eine rasche und konsequente Therapie dauerhaft erfolgreich sein kann. In der PACTG 356-Studie wurde mit einer ART aus drei Substanzklassen (D4T, 3TC, Nevirapin, Nelfinavir) bei Fehlen schwerer Nebenwirkungen eine für Kinder beeindruckend lange und effektive Viruslastreduktion erreicht (72 % über 4 Jahre) - insbesondere dann, wenn die Therapie in den ersten drei Lebensmonaten begonnen wurde (Luzuriaga 2004).

Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sollten möglichst alle Kinder in klinischen Studien therapiert werden (z. B. PENTA=Pediatric European Network for Treatment of AIDS, http://www.pentatrials.org, Tel. Diana Gibb ++ 44 20 7670 -4709; Lynda Harper -4791). In der randomisierten PENPACT 1-Studie, einer Kollaboration von PENTA und der amerikanische PACTG-Studiengruppe, soll die Frage beantwortet werden, ob eine initiale PI- oder NNRTI-Therapie (bei jeweils 2 NRTIs) effektiver ist. Die Ergebnisse werden in Kürze erwartet.

Tabelle 4. PAAD-Therapieempfehlungen zur initialen HAART im Kindesalter

Regime	Empfehlung
2 NRTIs* + PI** oder 2 NRTIs* + NNRTI***	Kinder primär im Rahmen klinischer Studien (PENPACT 1) behandeln

* AZT, DDI, 3TC, D4T, und Abacavir (FTC und TDF noch ohne ausreichende Daten)
** Nelfinavir, Lopinavir/r, Indinavir und Amprenavir
*** Nevirapin und Efavirenz

In der plazebokontrollierten, amerikanischen CNAA3006-Studie an vorbehandelten Kindern wurde eine höhere Effektivität einer Triple-Nuke-Therapie gegenüber einer Therapie mit zwei NRTIs gezeigt (Saez-Llorens 2001). Für unbehandelte Kinder liegen dagegen bislang keine Studien zu einer initialen Triple-Nuke-Therapie vor. Zu beachten ist, dass dieser Ansatz wie bei Erwachsenen auch bei Kindern etwas weniger effektiv sein könnte als eine PI- oder NNRTI-haltige Therapie.

Substanzklassen

Im Folgenden werden die zurzeit verwendeten Substanzklassen diskutiert und die Substanzen im Hinblick auf Indikation, Einnahmemodus und Dosis im Kindesalter vorgestellt. Bei nur in den USA zugelassenen Medikamenten ist eine spezielle Einverständniserklärung notwendig. Fast alle Medikamente können zu Kopfschmerzen, Müdigkeit, gastrointestinalen Beschwerden und Hautausschlag führen.

NRTIs/NtRTIs

NRTIs werden seit über 15 Jahren in der Behandlung HIV-infizierter Kinder eingesetzt. Die Kombination zweier NRTIs als Teil der HAART ist meist gut verträglich. Selten verursachen NRTIs neuromuskuläre Funktionsstörungen, Kardiomyopathie, Neuropathie, Panzytopenie, Pankreatitis, Laktatazidose und Hepatomegalie, wahrscheinlich aufgrund mitochondrialer Toxizität. Wenig mitochondrial toxisch sind 3TC, Abacavir, FTC und Tenofovir.

Aufgrund eines Antagonismus sind folgende Kombinationen von NRTIs kontraindiziert: AZT + D4T und FTC + 3TC.

AZT (Zidovudin) gibt es als Retrovir® Kapseln, Suspension, Tabletten und Ampullen. Dosierung: 2 x 180 mg/m² p.o. Die Maximaldosis beträgt 2 x 300 mg.

3TC (Lamivudin) gibt es als Epivir® Tabletten und Suspension. Die Dosierung ist 2 x 4 mg/kg, maximal 2 x 150 mg, im Alter < 3 Monate: 2 x 2 mg/kg. Bei älteren Kindern (> 35 kg KG) kann mit Kombinationstabletten wie Combivir® (300 mg AZT + 150 mg 3TC) oder Kivexa® (300 mg 3TC + 600 mg ABC) begonnen und so die tägliche Tablettenmenge reduziert werden. Die einmal tägliche Gabe von 3TC mit ABC war in der PENTA 13 Studie bei Kindern virologisch nach 24 Wochen so effektiv wie die zweimal tägliche Gabe (Bergshoeff 2005). Angesichts der HBV-Aktivität kann es sinnvoll sein, 3TC bei Kindern mit chronischer Hepatitis B in die HAART zu integrieren. Bei HIV-negativen Kindern mit chronischer Hepatitis B (insbesondere <7 Jahre) wird durch den frühen Einsatz von 3TC eine hohe HBe/HBs-Serokonversionsrate erreicht (Choe 2007). Zu HBV/HIV-koinfizierten Kindern liegen jedoch keine systematischen Daten vor. Es ist auch zu bedenken, dass eine langjährige 3TC-Therapie die Gefahr von HBV-Resistenzen birgt.

D4T (Stavudin) gibt es als Zerit® Kapseln und Suspension. Die Dosierung ist 2 x 1 mg/kg, die Maximaldosis 2 x 40 mg. Aufgrund der Lipoatrophie wird D4T nicht mehr zur Ersttherapie empfohlen.

DDI (Didanosin) steht als Videx® Tabletten und Suspension zur Verfügung und wird mit 2 x 90-150 oder 1 x 200 mg/m² dosiert, im Alter < 3 Monate mit 2 x 50 mg/m². Die Maximaldosis ist 1 x 250 mg (<60 kg) bzw. 1 x 400 mg (>60 kg). DDI sollte nüchtern eingenommen werden.

Abacavir (ABC) gibt es als Ziagen® Tabletten und Suspension. Die Dosierung ist 2 x 8 mg/kg, maximal 2 x 300 mg. In der PENTA5-Studie zeigten ABC-Kombinationen eine höhere Effektivität in Bezug auf Viruslastsuppression als Kombinationen mit AZT und 3TC. Es kann in Kombination mit 3TC auch einmal täglich gegeben werden (PENTA 13, s.o.). Nachteil von ABC ist, dass sich insbesondere bei jüngeren Kindern eine Hypersensitivitätsreaktion (HSR) nur schlecht abschätzen lässt. Eltern sollten über diese Gefahr und das Vorgehen bei HSR aufgeklärt werden. Bei Verdacht muss Abacavir dauerhaft abgesetzt werden, da eine Reexposition potentiell tödlich sein kann (Einzelbeobachtungen bei Erwachsenen). Gegebenenfalls ist bei Beginn der Abacavir-Therapie bzw. bei fraglichen Unverträglichkeitsreaktionen eine stationäre Überwachung sinnvoll. Die HSR ist mit HLA-B57 assoziiert – eine HLA-Typisierung vor Therapiebeginn ist daher nützlich, um bei HLA B57-positiven Kindern eine Alternative zu erwägen.

Emtricitabin (FTC) gibt es als Emtriva® Kapseln und Suspension. FTC eignet sich für die einmal tägliche Gabe. In einer Phase I-Studie mit einer Suspension ist 1 x 6 mg/kg als Dosis ermittelt worden (Wang 2004). Die Maximaldosis ist 200 mg. Bei Gabe von Kapseln werden um 20 % höhere Plasmaspiegel gemessen. Bislang liegen keine kontrollierten Studien bei Kindern vor. In der amerikanischen PACTG 1021 Studie wird FTC bei zuvor unbehandelten Kindern mit DDI und Efavirenz kombiniert, eine Publikation liegt noch nicht vor.

Tenofovir (TDF) gibt es nur als Viread® Tabletten (300 mg). Bei 18 Kindern und Jugendlichen zwischen 6-16 Jahren erwies sich eine Dosis von 1 x 200 mg/m² als verträglich (Hazra, 2004). Es wird zu den Mahlzeiten eingenommen. Bislang liegen keine kontrollierten Studien zur Effektivität im Kindesalter vor. Tenofovir kann bei Kindern signifikante Nebenwirkungen an Nieren und Knochen haben (Gafni 2006).

NNRTIs

Bei NNRTIs ist zu beachten, dass es innerhalb von Wochen zur Kreuzresistenz gegenüber der gesamten Substanzklasse kommen kann. Die Saftformen der NNRTI werden von Kindern geschmacklich gegenüber den PI-Säften meist bevorzugt.

Efavirenz (EFV) gibt es als Sustiva® Kapseln und Suspension. Die Dosierung ist 1 x täglich nach Körpergewicht: 10-15 kg: 200 mg, 15-20 kg: 250 mg, 20-25 kg: 300 mg, 25-33 kg: 350 mg, 33-40 kg: 400 mg, >40 kg: 600 mg, maximal 1 x 600 mg. Es sollte nüchtern eingenommen werden. Fettreiche Mahlzeiten sollten vermieden werden. Die Suspension muss um 20 % höher dosiert werden als die Kapseln. ZNS-Symptome wie Schwindel, Alpträume und depressive Stimmungslage scheinen im Kindesalter eher selten zu sein. In ca. 30 % wird ein juckendes makulöses Exanthem beobachtet, das sich trotz Fortführung der Therapie innerhalb von Tagen bessert. Bei einigen Patienten kommt es zu erhöhten Lipiden im Serum.

Nevirapin (NVP) gibt es als Viramune® Tabletten und Saft. Es wird meist gut vertragen und einschleichend über 14 Tage mit 1 x 120 mg/m² dosiert, dann mit 2 x 120-200 mg/m², maximal mit 2 x 200 mg. In einer retrospektiven Analyse hatten Kinder, die mehr als 300 mg/m²/Tag erhielten, eine bessere Viruslastreduktion als bei geringerer Dosis; zudem war die einmal tägliche Gabe ebenso effektiv wie die zweimal tägliche Gabe (Verweel 2003). Die häufigste Nebenwirkung von Nevirapin in den ersten Wochen ist ein ausgeprägtes Exanthem, das in ca. 16 % auftritt und den Abbruch erfordern kann. Lebensbedrohliche Komplikationen wie Stevens-Johnson-Syndrome sind sehr selten. Durch das Einschleichen der Dosis wird die Häufigkeit der Exantheme reduziert. Hepatotoxizität ist bei Kindern relativ selten.

Delavirdin (DLV) gibt es als Rescriptor® Tabletten. Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit im Kindesalter gibt es kaum Daten.

Proteaseinhibitoren

PIs unterscheiden sich in ihrer Verträglichkeit und in den Nebenwirkungen. Auch bei Kindern finden sich unter PIs Hyperlipidämien (Lainka 2002). Die Prävalenz der Lipodystrophie bei Kindern ist unbekannt, Diagnosekriterien fehlen. Neben PIs spielen auch NRTIs (z. B. D4T) und NNRTIs bei der Pathogenese der Lipodystrophie eine Rolle (s. Kapitel *Das Lipodystrophie-Syndrom*, Seite 285). Eine verminderte Knochendichte kann Folge eines möglicherweise durch PIs gestörten Knochenstoffwechsels sein (Mora 2004). Insulinresistenz ist eine weitere, wenn auch seltene Nebenwirkung (Bitnun 2005). Es ist zu betonen, dass die Langzeitfolgen für den wachsenden Organismus des Kindes derzeit nicht absehbar sind.

Nelfinavir (NFV) gibt es als Viracept® Tabletten. Die Substanz ist für Kinder ab dem 3. Lebensjahr zugelassen und wird meist gut vertragen. In der PENTA 7-Studie hat sich die Substanz in Kombination mit D4T+DDI auch bei Neugeborenen und Säuglingen im Alter von < 3 Monaten als gut verträglich und wirksam erwiesen (Aboulker 2004). Die Dosierung beträgt 2 x 55 mg/kg, im Alter < 3 Monate: 2 x 75 mg/kg. Maximal können 2 x 1250 mg/die gegeben werden. Es wird mit den Mahlzeiten eingenommen. Als Nebenwirkung treten hauptsächlich Durchfälle auf, die jedoch nur selten zum Therapieabbruch führen. Um die Einnahme zu erleichtern, können die Tabletten zerstampft, in Flüssigkeit gelöst oder vom Apotheker verkapselt werden (mit sog. Leerkapsel 0). Nelfinavir in Pulverform hat sich in der PENTA 5 Studie als schlecht verträglich erwiesen und wird nicht mehr empfohlen, weil damit keine ausreichenden Wirkspiegel von Nelfinavir erreicht werden.

Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) ist eine Koformulierung von Lopinavir mit Ritonavir als Boosterung, die es über die internationale Apotheke als Kaletra®-Kapseln (133 mg Lopinavir) und Suspension (80 mg Lopinavir/ml) gibt. Neu sind die nicht teilbaren Kaletra® Tabletten, die nur in einer für Kinder ungünstigen Größe verfügbar sind (200 mg Lopinavir) und den Einsatz bei kleineren Kindern erschweren. Lopinavir ist sehr effektiv, sowohl bei therapienaiven als auch bei intensiv vorbehandelten Kindern (Saez-Llorens 2003, Fraaij 2004). Dosiert wird nach Körpergewicht, 7-15 kg: 2 x 12 mg LPV und 3 mg RTV/kg, 15-40 kg: 2 x 10/2,5 mg/kg, >40 kg: maximal 2 x 400/100 mg. Kapseln oder Suspension werden mit den Mahlzeiten

eingenommen, die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Bei Komedikation mit einem NNRTI ist eine um ca. 30 % höhere Dosierung von Kaletra® notwendig. Eine einmal tägliche Gabe in der Dosierung 460/115 mg/m^2 in Kombination mit AZT+3TC zeigte bei Kindern eine erhebliche Variabilität in den LPV-Talspiegeln (van der Lee 2006).

Amprenavir (APV) ist ab dem 3. Lebensjahr im Kindesalter zugelassen und wird in Form von Agenerase® Kapseln (50 mg) und als Suspension verabreicht. Die Dosierung beträgt für Kapseln: 2 x 20 mg/kg, für den Saft: 2 x 22,5 mg/kg. Die Maximaldosis liegt bei 2 x 1200 mg/die. Amprenavir wird mit den Mahlzeiten eingenommen, in Kombination mit NNRTIs sind um ca. 30 % höhere Amprenavir-Dosen notwendig. Bei 5 intensiv vorbehandelten Kindern zeigte Amprenavir geboostert mit dem NNRTI Delavirdin eine gute Wirksamkeit (Engelhorn 2004). Gastrointestinale Störungen und Kopfschmerzen sind die häufigsten Nebenwirkungen. Für Fosamprenavir liegen derzeit keine Daten zu Kindern vor.

Ritonavir (RTV) ist für Kinder ab dem 12. Lebensmonat zugelassen. Nebenwirkungen sind vor allem gastrointestinale Störungen mit Bauchschmerzen und Erbrechen. Ritonavir sollte als Norvir® Kapsel und nicht als Lösung eingenommen werden, da diese geschmacklich meist nicht toleriert wird. Ritonavir wird heute vorwiegend in der Dosierung 2 x 75 mg/m² als Booster-Medikament eingesetzt: Sonst beträgt die Dosierung 2 x 350-400 mg/m², maximal 2 x 600 mg. Es wird mit den Mahlzeiten eingenommen.

Indinavir (IDV) ist für Kinder unter 16 Jahre derzeit in Deutschland nicht zugelassen; es wird ohnehin kaum noch verwendet. Crixivan® Kapseln werden mit 2 x 500 mg/m² dosiert; zusammen mit RTV 2 x 75 mg/m² und ohne RTV mit 3 x 400 mg/m². Die Maximaldosierung ist 3 x 800 mg/die. Es sollte nüchtern eingenommen werden. Bei hohen Plasmaspiegeln kommt es bei einigen Kindern zu renalen Nebenwirkungen, da Indinavir in den Nieren auskristallisieren kann.

Saquinavir (SQV) gibt es seit 2006 nur noch als Invirase® 500 mg Tabletten. Die Dosierung im Kindesalter ist unbekannt, begrenzte Erfahrung besteht mit 2 x 50 mg/kg. Es sollte wegen seiner schlechten Bioverfügbarkeit nur in Kombination mit Ritonavir eingesetzt werden und kann ein Medikament für eine Folgetherapie sein..

Atazanavir (ATV) gibt es als Reyataz® Kapseln. Es wird mit den Mahlzeiten eingenommen. Wegen der möglichen Einmaldosierung und geringeren Inzidenz von Dyslipidämie könnte es eine interessante Option auch bei Kindern werden. Daten aus Phase I/II Studien bei Kindern werden zurzeit ausgewertet.

Tipranavir (TPV) gibt es als 250 mg Aptivus® Softgel-Kapseln. Es wird mit den Mahlzeiten eingenommen. Die Dosierung im Kindesalter ist unbekannt. Phase I/II Studien werden bei Kindern durchgeführt. Kontraindikationen sind Hepatitiden und andere Lebererkrankungen. Bei Erwachsenen sind selten Spontanblutungen bei Hämophilen und intrakranielle Blutungen beschrieben.

Fusionsinhibitoren

Enfuvirtide (T-20, Fuzeon®) ist in den USA zur Behandlung von Kindern ab 6 Jahren zugelassen. Die Substanz wird täglich mit 2 x 2 mg/kg subkutan injiziert. Eine Studie an 14 Kindern zeigt keine schweren Nebenwirkungen, allerdings bekamen nach 2 Jahren nur noch 6 von 14 Kindern die Therapie (Church 2004). Abgebrochen wurde wegen Spritzenaversion, unzureichender Viruslastsuppression, Thrombozytopenie oder Ödemen. Größere Erfahrungen und kontrollierte Studien zum Einsatz von T-20 im Kindesalter fehlen.

Interaktionen

Es gibt eine große Zahl an Interaktionen, welche die Steuerung der Therapie außerordentlich erschweren können (siehe Kapitel *Interaktionen,* Seite 729). Ein besonderes Problem ist zum Beispiel die Behandlung von Begleitinfektionen (TBC, CMV etc.). Hier wird empfohlen, Rücksprache mit einem Zentrum zu nehmen, das Erfahrungen mit der HAART im Kindesalter hat.

Beurteilung der Therapieeffektivität

Von einem guten Therapieansprechen ist auszugehen, wenn die Viruslast unter die Nachweisgrenze gesenkt wird und dort bleibt. Allerdings wird dies nur bei einem Teil der Kinder erreicht. Unter dem Selektionsdruck der Immunantwort und hochaktiver ART ist eine Resistenzentwicklung nicht überraschend. Im Vergleich zu Erwachsenen scheint die Viruslastsuppression durch HAART bei Kindern weniger ausgeprägt und dauerhaft zu sein. Studien mit Beobachtungsdauer von zwei Jahren zeigten jedoch, dass trotz unzureichender Viruslastsuppression eine eindrucksvolle Immunrekonstitution erreicht wird (Ghaffari 2004, Kovacs 2005).

Die klinische Effektivität der HAART wird bei Kindern an Wachstum und psychomotorischer Entwicklung gemessen: Eine Normalisierung der Wachstumsgeschwindigkeit kann zwei Jahre nach HAART-Beginn erwartet werden (Nachman 2005a). Die Daten in Bezug auf den neuropsychologischen Status sind nicht so gut: In einer prospektiven Studie bei 489 Kindern zeigte sich über ein Jahr Beobachtungsdauer trotz hoher virologischer Effektivität keine Besserung (Jeremy, 2005). Möglicherweise sind längere Beobachtungsintervalle notwendig.

Therapieversagen und Therapieumstellung

Es liegen im Kindesalter keine Daten vor, wann es sinnvoll ist, die Therapie umzustellen, und eine allgemeine Definition des Therapieversagens existiert nicht. Beim Therapieversagen ist zwischen virologischem, immunologischem und klinischem Therapieversagen zu unterscheiden.

Folgende Punkte sprechen für ein virologisches Therapieversagen: 1. Die Viruslast wird nach sechs Monaten um weniger 1,5 Logstufen reduziert. 2. Die Viruslast steigt nach initial gutem Ansprechen wieder auf > 10.000 Kopien/ml oder um > 1 Logstufe über den Nadir an, oder der Initialwert wird überschritten. Trotz einer unter Therapie nachweisbaren Virusreplikation befindet sich der überwiegende Teil der Kinder meist in einem immunologisch und klinisch stabilen Zustand. In der

PENPACT 1-Studie (s. o.) wird die wichtige Frage beantwortet werden, bei welcher Viruslast es günstiger ist umzustellen: >1.000 oder >30.000 Kopien/ml. Immunologische Kriterien des Therapieversagens sind stark abfallende CD4-Zellen. Als Richtwert gilt eine Abnahme von mindestens 30 % des Absolutwertes in weniger als sechs Monaten. Bei Kindern mit relativen CD4-Zellwerten von weniger als 15 % kann auch eine Abnahme von über 5 % als Anhalt für ein Therapieversagen gelten.

Als klinisches Therapieversagen gelten Toxizität der Medikamente, eine Progression innerhalb der CDC-Klassifikation, eine auffällige Häufung banaler Infekte ohne Änderung des Stadiums, eine beginnende Enzephalopathie oder eine Gedeihstörung.

Bei ca. 25-30 % der Kinder liegt eine unzureichende Adhärenz vor. Sie kann mit Fragebögen, Plasmaspiegelbestimmungen und Resistenztests besser abgeschätzt werden.

Systematische Studien zu Therapiesequenzen im Kindesalter fehlen. Die Senkung der Viruslast mit Folgeregimen hängt vor allem von der Vortherapie und der Resistenzlage ab. Je intensiver und länger vorbehandelt wurde, umso geringer ist die zu erwartende Reduktion. Zudem müssen das Alter des Kindes (nicht alle Medikamente sind für alle Altersklassen zugelassen), die Verfügbarkeit geeigneter Darreichungsformen, Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten berücksichtigt werden. Es muss sich noch zeigen, ob Dyslipidämie und Lipodystrophie durch einen Wechsel von PI- auf NNRTI-haltige HAART nachhaltig beeinflusst werden können (McComsey 2003).

Bei Erwachsenen wurde in randomisierten Studien gezeigt, dass eine Resistenztestgesteuerte Umstellung das Therapieansprechen verbessert, bei Kindern gibt es eine kleinere prospektive Studie (Englund 2004).

Meist enthält das initiale Regime zwei NRTIs (z.B. AZT+3TC). Es ist dann sinnvoll, zwei neue NRTIs (z.B. ABC+DDI) zu wählen und mindestens eine neue Substanzklasse in die Therapie einzuführen, sofern dies möglich ist. Lopinavir/r haltige Regime scheinen auch bei lange vorbehandelten Kindern eine signikante Immunrekonstitution bewirken zu können (Resino 2005, Fraaij 2004). Zum Einsatz einer Mega-HAART-Therapie mit der Kombination von fünf bis sechs antiretroviralen Substanzen liegen im Kindesalter keine Daten vor. Dennoch kann es in Einzelfällen mit Therapieversagen trotz multipler Vortherapie notwendig sein, bis zu fünf Medikamente einzusetzen.

Supportive Therapie und Prophylaxen

Bei rechtzeitiger Diagnose und Behandlung der perinatalen HIV-Infektion sind opportunistische Infektionen selten. Gewöhnliche Infektionen sind nicht häufiger als bei immungesunden Kindern. Immunglobulinsubstitution und Prophylaxen gegen PCP oder Pilzinfektionen sind dann nicht notwendig (Nachman, 2005b). Die STIKO hat zur Impfung von HIV-infizierten Kindern Stellung genommen: www.rki.de. Einige Kinder scheinen aber auf Lebendimpfungen nicht adäquat zu reagieren, so dass trotz guter zellulärer Immunrekonstitution ein gewisser Antikörpermangel bestehen bleibt (Bekker 2006).

Wenn die antiretrovirale Therapie noch nicht greift und die Immunrekonstitution noch nicht ausreicht, kann es auch heute noch zu opportunistischen Infektionen kommen (siehe *AIDS*, Seite 369). Bei Säuglingen und Kleinkindern häufigste Erstmanifestationen einer perinatalen HIV Infektion sind die PCP, die CMV-Infektion und die Tuberkulose, die im Folgenden näher dargestellt werden. Eine ausführliche Darstellung aller OIs bei Kindern findet sich unter http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5314a1.htm

Pneumocystis-Pneumonie

Jeder HIV-exponierte Säugling mit Husten und Sauerstoffbedarf hat bis zum Ausschluss (Bronchiallavage) eine PCP. Die PCP kann sich foudroyant in wenigen Tagen, aber auch subakut über Wochen entwickeln. Die rasche Gabe von hochdosiertem Cotrimoxazol kann lebensrettend sein (drei Wochen 20 mg TMP/kg/Tag, in 3-4 Einzeldosen i.v. über 1 Stunde). In leichten Fällen, wenn die akute Phase der Pneumonie überstanden und die gastrointestinale Aufnahme sichergestellt ist (kein Durchfall) kann auch oral behandelt werden. Alternativ wird bei Cotrimoxazol-Unverträglichkeit Pentamidin 4 mg/kg einmal täglich über 60-90 min eingesetzt. Alternativen sind Atovaquon, Clindamycin/Primaquin, Trimetrexatglukoronat und Dapson/Trimethoprim. Alle Substanzen sind im Kindesalter eingesetzt worden, aber es besteht nur eine begrenzte Erfahrung.

Steroide sind auch bei Kindern mit PCP dringend indiziert; Prednison initial 2 mg/kg/Tag für 1 Woche, dann über 3 Wochen ausschleichen (z. B. 1 mg/kg über 1 Woche gefolgt von 0,5 mg/kg über 1 Woche, dann absetzen).

Eine PCP Prophylaxe (150 mg/m^2 oder 5 mg/kg TMP/Tag an 3 Tagen der Woche) ist bei allen Kindern <12 Monate, bei neu diagnostizierten Kindern mit unvollständiger Immunrekonstitution (Primärprophylaxe) und nach überstandener PCP notwendig (Sekundärprophylaxe). Bei allen symptomatischen, HIV-infizierten Kindern über 12 Monate ohne PCP war es bis vor kurzem „State of the art“ Cotrimoxazol in prophylaktischer Dosierung zu geben. Nach einer retrospektive Analyse von 82 Kindern mit Immunrekonstitution unter HAART kann die PCP-Prophylaxe bei Erreichen der CD4-Altersnormwerte (Tabelle 3) jedoch sicher abgesetzt werden (Urschel 2005).

Cytomegalie-Virus (CMV)

Ganciclovir wird über 2-3 Wochen intravenös über 1-2 Stunden in einer Dosis von 10 mg/kg/Tag (in 2 Einzeldosen) verabreicht, gefolgt von einer oralen Dauertherapie in wesentlich höherer Dosierung (90 mg/kg/Tag verteilt auf 3 Einzeldosen). Diese kann jedoch wegen der Zahl der Tabletten schwierig sein. Für Valganciclovir fehlen größere Studien bei Kindern. In einem Fallbericht (6-jähriges Mädchen mit CMV- und HIV-Koinfektion) wurden ca. 13 mg/kg/d (450 mg als Tabletten, alternierend alle 48h) eingesetzt (Burri 2004).

Zurzeit wird noch eine lebenslange Erhaltungstherapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir empfohlen, allerdings ist bei vollständiger Immunrekonstitution ein Absetzen wahrscheinlich möglich. Studien bei Kindern liegen nicht vor. Eine Alternative zu Ganciclovir oder Valganciclovir ist Foscarnet (180 mg/kg/Tag verteilt auf 3 Einzeldosen).

Tuberkulose

Details sind im Tuberkulose-Kapitel nachzulesen. Besonders ist auf Interaktionen zwischen tuberkulostatischen und antiretroviralen Medikamenten zu achten. Bei neu HIV-diagnostizierten und bisher unbehandelten Kindern sollte mit HAART erst nach vier Wochen tuberkulostatischer Therapie begonnen werden. Initial wird eine Therapie mit täglichen oralen Einzeldosen Isoniazid (10-15 mg/kg), Rifampicin (10-20 mg/kg), Pyrazinamid (20-40 mg/kg) und Ethambutol (15-25 mg/kg) gegeben. Bei Sensitivität gegenüber Isoniazid und Rifampicin können Ethambutol und Pyrazinamid nach zwei Monaten abgesetzt werden. Isoniazid und Rifampicin werden fortgeführt. Die minimale Gesamttherapiedauer beträgt für die pulmonale Tuberkulose 9 Monate und für extrapulmonale Formen 12 Monate.

Kommt es unter tuberkulostatische Therapie und HAART zu einer Zunahme von Lymphknotenschwellungen, pulmonalen und ZNS-Infiltraten und typischerweise neu auftretendem, hohen Fieber, ist dies als Immunrekonstitutionsyndrom (IRIS) zu werten, das auch bei Kindern nicht selten vorkommt. In diesen Fällen wird eine 1-2 wöchige Therapie mit Steroiden oder nicht-steroidalen antiinflammatorischen Medikamenten empfohlen.

Zusammenfassung

Die kindliche HIV-Infektion unterscheidet sich in vielen Punkten wesentlich von der HIV-Infektion bei Erwachsenen. Bei der ART-Indikation werden die spezielle Virusdynamik und das sich entwickelnde Immunsystem des Kindes berücksichtigt. Ziel ist es, die Therapie bei maximaler Effektivität unter Vermeidung langfristiger Nebenwirkungen individuell zu steuern. Nachhaltige Erfolge werden mit der antiretroviralen Therapie erzielt durch

- interdisziplinäre Zusammenarbeit
- standardisiertes Vorgehen
- Teilnahme an multizentrischen Studien
- Entwicklung neuer Medikamente und Strategien

Das klinische Bild der kindlichen HIV-Infektion hat sich in den westlichen Ländern von einer meist tödlichen zu einer chronischen Infektion gewandelt. Dies steht im Kontrast zu der Situation in den Entwicklungsländern, wo ein Großteil der Kinder keinen Zugang zu HAART hat und nach Schätzungen der WHO alleine im Jahr 2001 mehr als 500.000 Kinder an den Folgen der HIV-Infektion gestorben sind.

Literatur

1. Aboulker JP, Babiker A, Chaix ML, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. AIDS 2004;18:237-45. http://amedeo.com/lit.php?id=15075541
2. Bekker V, Westerlaken GH, Scherpbier H, et al. Varicella vaccination in HIV-1-infected children after immune reconstitution. AIDS 2006; 20: 2321-2329. http://amedeo.com/lit.php?id=17117018
3. Bergshoeff A, Burger D, Verweij C, et al. Plasma pharmacokinetics of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). Antivir Ther 2005, 10: 239-46. http://amedeo.com/lit.php?id=15865218
4. Berk DR, Falkovitz-Halpern MS, et al; California Pediatric HIV Study Group. Temporal trends in early clinical manifestations of perinatal HIV infection in a population-based cohort. JAMA 2005, 293:2221-31. http://amedeo.com/lit.php?id=15886377
5. Bitnun A, Sochett E, Dick PT, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in protease inhibitor-treated and -naive human immunodeficiency virus-infected children. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90:168-74. http://amedeo.com/lit.php?id=15483082
6. Brambilla P, Bricalli D, Sala N, et al. Highly active antiretroviral-treated HIV-infected children show fat distribution changes even in absence of lipodystrophy. AIDS 2001; 15:2415-22. http://amedeo.com/lit.php?id=11740192

7. Burri M, Wiltshire H, Kahlert C, Wouters G, Rudin C. Oral valganciclovir in children: single dose pharmacokinetics in a six-year-old girl. Pediatr Infect Dis J 2004;23:263-6 http://amedeo.com/lit.php?id=15014306

8. Choe BH, Lee JH, Jang YC et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 44:92-8. http://amedeo.com/lit.php?id=17204960

9. Church JA, Hughes M, Chen J, et al.; Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1005 Study Team. Long term tolerability and safety of enfuvirtide for human immunodeficiency virus 1-infected children. Pediatr Infect Dis J 2004; 23:713-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15295220

10. Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. AIDS 1995; 9:F7-11. http://amedeo.com/lit.php?id=8527070

11. Dunn D; HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. Lancet 2003; 362:1605-11. http://amedeo.com/lit.php?id=14630440

12. Engelhorn C, Hoffmann F, Kurowski M, et al. Long-term pharmacokinetics of amprenavir in combination with delavirdine in HIV-infected children. AIDS 2004; 18:1473-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15199327

13. Englund JA, Raskino C, Vavro C, et al.; Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 152 Team. Mutations linked to drug resistance, human immunodeficiency virus type 1 biologic phenotype and their association with disease progression in children receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Pediatr Infect Dis J 2004; 23:15-22. http://amedeo.com/lit.php?id=14743040

14. Fraaij PL, Neubert J, Bergshoeff AS, et al. Safety and efficacy of a NRTI-sparing HAART regimen of efavirenz and lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. Antivir Ther 2004; 9:297-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15134193

15. Galli L, de Martino M, Tovo PA, et al. Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. Italian Register for HIV Infection in Children. AIDS 1995; 9:455-61. http://amedeo.com/lit.php?id=7639970

16. Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children. Pediatrics 2006; 118. http://amedeo.com/lit.php?id=16923923

17. Ghaffari G, Passalacqua DJ, Caicedo JL, et al. Two-year clinical and immune outcomes in HIV-infected children who reconstitute CD4 T cells without control of viral replication after combination antiretroviral therapy. Pediatrics 2004, 114:604-11. http://amedeo.com/lit.php?id=5492356

18. Gibb DM, Duong T, Leclezio VA, et al. Immunologic changes during unplanned treatment interruptions of highly active antiretroviral therapy in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. Pediatr Infect Dis J 2004;23:446-50. http://amedeo.com/lit.php?id=15131469

19. Grosch-Wörner I, Schäfer A, Obladen M, et al. An effective and safe protocol involving zidovudine and caesarean section to reduce vertical transmission of HIV-1 infection. AIDS 2000; 14:2903-11. http://amedeo.com/lit.php?id=11153672

20. Hazra R, Balis FM, Tullio AN, et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected children. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:124-9. http://amedeo.com/lit.php?id=1469352

21. Kovacs A, Montepiedra G, Carey V, et al; Pediatric AIDS Clinical Trials Group 366 Study Team. Immune reconstitution after receipt of highly active antiretroviral therapy in children with advanced or progressive HIV disease and complete or partial viral load response. J Infect Dis 2005, 192:296-302. http://amedeo.com/lit.php?id=15962224

22. Lainka E, Oezbek S, Falck M, Ndagijimana J, Niehues T. Marked dyslipidemia in HIV-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. Pediatrics 2002;110:e56. http://amedeo.com/lit.php?id=12415062

23. Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, et al.; PACTG 356 Investigators. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. N Engl J Med 2004;350:2471-80. http://amedeo.com/lit.php?id=15190139

24. McComsey G, Bhumbra N, Ma JF, et al. Pediatric Switch Study. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study. Pediatrics 2003;111:e275-81. http://amedeo.com/lit.php?id=12612284

25. Menson EN, Walker AS, Sharland M, et al. Underdosing of antiretrovirals in UK and Irish children with HIV as an example of problems in prescribing medicines to children, 1997-2005: cohort study. BMJ 2006; 332: 1183-7. http://amedeo.com/lit.php?id=16709991

26. Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the IDSA. MMWR Recomm Rep 2004, 53(RR-14):1-92. http://amedeo.com/lit.php?id=15577752

27. Mora S, Zamproni I, Beccio S, et al. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:24-8. http://amedeo.com/lit.php?id= 4715822

28. Nachman SA, Stanley K, Yogev R, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 283:492-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11579244

29. Nachman SA, Lindsey JC, Moye J, et al; Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. Growth of human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. Pediatr Infect Dis J 2005, 24:352-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15818296

30. Nachman S, Gona P, Dankner W, et al. The rate of serious bacterial infections among HIV-infected children with immune reconstitution who have discontinued opportunistic infection prophylaxis. Pediatrics 2005, 115:e488-94. http://amedeo.com/lit.php?id=15772172

31. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. Lancet 2002; 359:733-40. http://amedeo.com/lit.php?id=11888583

32. Persaud D, Siberry GK, Ahonkhai A, et al. Continued production of drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 in children on combination antiretroviral therapy who have undetectable viral loads. J Virol 2004;78:968-79. http://amedeo.com/lit.php?id=14694128

33. Resino S, Galan I, Perez A, et al. Immunological changes after highly active antiretroviral therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-infected children. AIDS Res Hum Retroviruses 2005, 21:398-406. http://amedeo.com/lit.php?id=15929702

34. Saez-Llorens X, Nelson RP Jr, Emmanuel P, et al. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated HIV type 1-infected children. The CNAA3006 Study Team. Pediatrics 2001, 107:E4. http://amedeo.com/lit.php?id=11134468

35. Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J 2003, 22:216-24. http://amedeo.com/lit.php?id=12634581

36. Urschel S, Ramos J, Mellado M, et al; the European PCP-withdrawal Study Group. Withdrawal of Pneumocystis jirovecii prophylaxis in HIV-infected children under highly active antiretroviral therapy. AIDS 2005, 19:2103-2108. http://amedeo.com/lit.php?id=16284459

37. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, et al. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. Pediatrics 2002; 109:e61. http://amedeo.com/lit.php?id=11927734

38. van Rossum AM, Fraaij PL, de Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. Lancet Infect Dis 2002; 2:93-102 http://amedeo.com/lit.php?id=11901656

39. Verweel G, Sharland M, Lyall H, et al. Nevirapine use in HIV-1-infected children. AIDS 2003, 17:1639-47. http://amedeo.com/lit.php?id=12853746

40. Wang LH, Wiznia AA, Rathore MH, et al. Pharmacokinetics and safety of single oral doses of emtricitabine in human immunodeficiency virus-infected children. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:183-91. http://amedeo.com/lit.php?id=4693538

41. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV Infected Children, National Pediatric and Family Resource Center (NPHRC), Health Resources and Services Administration (HRSA) and National Institutes of Health (NIH). Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, March 2005, http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines

Teil 3

AIDS

12. Opportunistische Infektionen (OI)

Christian Hoffmann

OI in der HAART-Ära

In den westlichen Industrieländern sind viele opportunistische Infektionen (OI) heute selten geworden. Dies gilt insbesondere für jene Infektionen, die mit einer massiven Immunschwäche assoziiert sind, wie zum Beispiel CMV- und MAC-Erkrankungen. Die Inzidenz dieser OI liegt heute bei weniger als einem Zehntel der prä-HAART-Ära. Doch HAART hat nicht nur die Inzidenzen deutlich gesenkt, sondern verändert auch den Verlauf der OI erheblich. Während früher die Überlebenszeit nach der ersten AIDS-Erkrankung selten mehr als drei Jahre betrug, gibt es inzwischen viele Patienten, die zehn Jahre und länger mit AIDS leben. Eine eigene Untersuchung verdeutlicht dies: Betrug die 5-Jahres-Überlebensrate nach einer zerebralen Toxoplasmose in den Jahren 1990-1993 noch 7 %, lag sie 1994-1996 bereits bei 29 %. Seit 1997 ist sie auf 78 % gestiegen (Hoffmann 2007).

Mehr als die Hälfte der Patienten, die heute noch an AIDS erkranken, wissen nichts von ihrer HIV-Infektion. Die übrigen wurden, von Ausnahmen abgesehen, aus verschiedenen Gründen bis zur AIDS-Diagnose nicht antiretroviral behandelt. Oft kommen diese Patienten sehr spät zum Arzt, später noch als früher und meist in einem bedrohlichen Zustand. AIDS bleibt schon deswegen lebensgefährlich, und eine schwere PCP wird nicht weniger bedrohlich dadurch, dass sich die langfristige Prognose der Patienten gebessert hat. Die akute Gefahr bleibt. Jeder HIV-Arzt sollte sich deswegen auch heute gut mit Diagnostik und Therapie der OI auskennen.

Hier hat sich in den letzten Jahren zwar einiges verbessert, doch sind längst nicht alle Probleme gelöst. So sind einige Infektionen wie die PML oder die Kryptosporidiose immer noch unzureichend behandelbar, bei anderen werden Resistenzprobleme zunehmen. Durch HAART wird nicht immer alles sofort besser, und manches wird durch die mit HAART und Immunrekonstitution oft atypischen Verläufe sogar noch komplizierter. Dem Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) wurde deswegen ein ganzes Unterkapitel gewidmet. Zu den Prophylaxen existieren hierzulande noch immer keine Leitlinien, und die zuletzt im Dezember 2004 veröffentlichten US-Empfehlungen (Benson 2004) können schon angesichts unterschiedlicher Seroprävalenzen nicht einfach auf hiesige Verhältnisse übertragen werden. Andererseits zeichnet sich ab, dass bei ausreichender Immunrekonstitution nahezu jede Prophylaxe oder Erhaltungstherapie abgesetzt werden kann.

Bei vielen OI gibt es zudem immer wieder diagnostische Probleme – von großen Zentren einmal abgesehen, in denen sich auch Laborärzte und Pathologen "ehrenamtlich" mit HIV und seinen Komplikationen beschäftigen. Wer den Keim nicht kennt, sieht ihn nicht! Man kann nur empfehlen, Untersuchungsmaterial an die speziellen Referenzlabore zu schicken (dafür sind sie da: eine laufend aktualisierte Laborliste mit Ansprechpartnern usw. findet man in der Sektion Service auf der Website des Robert-Koch-Instituts: http://www.rki.de) und sich zusätzlich Rat bei einem Schwerpunktarzt oder in einem HIV-Zentrum zu holen.

Als wichtigste Regel gilt auch heute bei fast allen OI: Je schlechter der Immunstatus, desto früher invasive Diagnostik! Man sollte nicht der Versuchung erliegen,

dem Patienten unangenehme Untersuchungen ersparen zu wollen. Wenn man nichts findet, muss die Diagnostik wiederholt werden. Die Therapie muss rasch beginnen.

Die zweite Regel lautet: So manche OI kann oft weitgehend ausgeschlossen werden, wenn der Immunstatus bekannt sind. Die Kenntnis möglichst aktueller Werte ist daher wichtig. In Tabelle 1 sind Richtwerte für CD4-Zellen angegeben, unterhalb derer mit einzelnen Infektionen zu rechnen ist. Oberhalb der Grenzwerte sind die einzelnen OI eher die Ausnahme.

Tabelle 1. CD4-Schwellenwerte, oberhalb derer bestimmte AIDS-Erkrankungen unwahrscheinlich sind. Die CD4-Zellen geben nur Richtwerte an, Ausnahmen sind möglich.

Ohne Grenze	Kaposi-Sarkom, Lungen-TBC, HZV, bakterielle Pneumonie, Lymphom
Ab < 250/µl	PCP, Soor-Ösophagitis, PML, HSV
Ab < 100/µl	Zerebrale Toxoplasmose, HIV-Enzephalopathie, Kryptokokkose, Miliartuberkulose
Ab < 50/µl	CMV-Retinitis, atypische Mykobakteriose

Die dritte Regel: Bei einer OI sollte so schnell wie möglich, wenn noch nicht geschehen, mit HAART begonnen werden. Die Immunrekonstitution ist der beste Schutz vor Rezidiven. Sie schützt auch vor weiteren OIs. Allerdings ist der optimale Beginn nicht geklärt. So kann es zuweilen günstiger sein, die oft toxische und interaktionsreiche OI-Akut-Therapie noch einige Tage oder sogar Wochen abzuwarten. Dies gilt für die PCP, die CMV-Retinitis oder die Toxoplasmose. Dagegen ist eine Behandlung einer Soor-Ösophagitis oder einer Herpes-Infektion gewöhnlich kein Grund, mit der HAART zu warten. Bei OI wie der PML oder Kryptosporidien, für die keine spezifische Therapie existiert, ist HAART die einzige Hoffnung. Gerade in diesen Fällen darf keine Zeit verschenkt werden.

Im Folgenden soll eine praktisch relevante Übersicht gegeben werden, bei der auf "Kolibris" verzichtet wird. Bei den Literaturangaben sind interessante Reviews und fast ausschließlich kontrollierte und möglichst randomisierte Studien angegeben.

Literatur, Übersichten zu OI

1. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2004, 53(RR-15):1-112. http://amedeo.com/lit.php?id=15841069
2. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. AIDS 1997, 11:1731-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9386808
3. Hoffmann C, Ernst E, Meyer P, et al. Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus-1: clinical course and Toxoplasma gondii-specific immune responses. Clin Microbiol Infect 2007, in press.
4. Jacobson MA, French M. Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy. AIDS 1998, Suppl A:S157-63. http://amedeo.com/lit.php?id=9632998
5. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons 2002. Recommendations of the US Public Health Service and the IDSA. MMWR 2002, 51(RR-8):1-52. http://amedeo.com/lit.php?id=12081007
6. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002, 137:239-50. http://amedeo.com/lit.php?id=12186514
7. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. JAMA 1999, 282: 2220-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10605973
8. Lundgren J, Masur H. New approaches to managing opportunistic infections. AIDS 1999, 13 Suppl A:S227-34.
9. McNaghten AD, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS, Ward JW. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. AIDS 1999, 13:1687-95. http://amedeo.com/lit.php?id=10509570
10. Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. Lancet 1998, 351: 228-230.

Pneumocystis-Pneumonie (PCP)

Die PCP ist noch immer eine der häufigsten OI. Diese interstitielle Pneumonie, an der in den dunklen Anfangsjahren der HIV-Epidemie ein Großteil der Patienten starb, wird durch Pneumocysten verursacht. In den letzten 20 Jahren hat das Wissen um diesen Erreger vor allem durch DNA-Analysen deutliche Fortschritte gemacht (ausführliches Review in: Thomas 2004). Wurden die Pneumocysten lange den Protozoen zugeordnet, so weiß man seit 1988, dass es sich um eine ungewöhnliche Pilzart handelt (Edman 1988). In den 90er Jahren erkannte man, dass jeder Wirt, ob Ratte, Maus, Affe oder Mensch, seine eigenen spezifischen Pneumocysten besitzt. Klar wurde auch, dass die Spezies *Pneumocystis carinii*, 1910 erstmals von dem Italiener Antonio Carini beschrieben, beim Menschen gar nicht vorkommt, sondern nur bei Ratten. Die den Menschen befallende Spezies wird daher nicht mehr als *P. carinii*, sondern nach dem tschechischen Parasitologen Otto Jirovec als *P. jiroveci* bezeichnet. Bei der Pneumonie wurde dementsprechend das "carinii" gestrichen, dafür darf die Abkürzung PCP bleiben (Stringer 2002).

Im Zeitalter von HAART und suffizienter Prophylaxen ist ein Großteil der PCP-Patienten nicht antiretroviral vorbehandelt, darunter viele, die nichts von ihrer HIV-Infektion wissen (oder wissen wollen). Die PCP ist eine sehr gefährliche Erkrankung, die in die Hände eines HIV-Spezialisten gehört. Sie erfordert nicht selten eine maschinelle Beatmung und besitzt dann auch heute noch eine hohe Letalität. Ältere Patienten haben ein besonders hohes Mortalitätsrisiko (Benfield 2001). Die früher häufigen Rezidive sind heute dank HAART und Prophylaxe selten geworden. Durch Narbenbildung kann eine Neigung zu rezidivierenden Pneumothoraces zurückbleiben. Selten kann eine PCP auch im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms auftreten (siehe unten).

Extrapulmonale Pneumocystis-Infektionen kommen sehr selten vor. Sie betreffen am ehesten die Leber, können jedoch prinzipiell überall lokalisiert sein (Niere, Abdomen, Meningen, Knochen, Mittelohr). Auch disseminierte Fälle sind möglich, sie werden jedoch meist erst post mortem diagnostiziert.

Klinik

Die klassische Symptomen-Trias der PCP besteht aus trockenem Reizhusten, subfebrilen Temperaturen und einer langsam progredienten Belastungsdyspnoe (Patienten gezielt fragen! Atemfrequenz?). Ein subakuter Verlauf ist typisch. Oft ist so schon die Abgrenzung bakterieller Pneumonien (produktiver Husten und eher keine Luftnot, akut hohes Fieber und Schmerzen!) möglich. Oft besteht ein Mundsoor. Ein Gewichtsverlust von mehreren Kilogramm in den Wochen zuvor ist ebenfalls häufig. Bei insuffizienten Prophylaxen (selten) kann die Symptomatik noch subtiler sein. Oft vergehen Wochen, manchmal sogar Monate, bis die Diagnose einer PCP gestellt wird. Wichtig ist, dass die Dekompensation – wie bei allen interstitiellen Pneumonien – meist rascher als erwartet eintritt. Nicht selten wird der Patient nach wochenlanger, hausärztlicher Antibiotikatherapie (auch Breitbandantibiotika helfen nicht!) abrupt beatmungspflichtig. Ein Patient mit deutlicher Belastungsdyspnoe oder Ruhedyspnoe gehört sofort ins Krankenhaus.

Diagnostik

Beim klinischen Verdacht auf eine PCP sollte nach der körperlichen Untersuchung (Atemfrequenz? Unauffällige Auskultation? Mundsoor?) unverzüglich ein Röntgen-Thorax sowie, wenn möglich, ein HR-CT der Lunge veranlasst werden. Im Röntgenbild findet sich oft ein relativ charakteristisches Bild mit schmetterlingsförmiger (sich beidseits von hilär ausbreitend), interstitieller Zeichnungsvermehrung. In den Frühstadien sind Mittel- und Unterfelder betont. Die unscharfen, diffusen Veränderungen sind im HR-CT besser zu sehen als im Röntgen-Thorax. Das CT erlaubt außerdem eine relativ sichere Abgrenzung von anderen pulmonalen Infektionen (Hidalgo 2003).

Doch auch wenn im CT nichts Pathologisches zu sehen ist (Erfahrung des Radiologen?), ist ein rascher Therapiebeginn auch ohne sichere Diagnose gerechtfertigt – vor allem bei klassischer Symptom-Trias, niedrigen CD4-Zellen und fehlender Prophylaxe. Fast immer besteht schon früh eine respiratorische Partialinsuffizienz, die durch eine BGA objektiviert werden sollte. Die LDH ist oft erhöht und eignet sich bedingt als Verlaufsparameter. Eine hohe LDH ist ein ungünstiges Zeichen und reflektiert, wenn auch unscharf, die Schwere der PCP. Das CRP ist dagegen meist normal, wenn nicht begleitende Infektionen bestehen.

Sputumproben als Nachweis (Review: Cruciani 2002) helfen meist nicht weiter, so dass fast immer eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) erforderlich ist. Diese kann auch noch mehrere Tage nach Beginn der Therapie zu einem Nachweis führen, man muss nicht auf die BAL warten. Allerdings werden Pneumocysten leicht übersehen, so dass immer Material an erfahrene Labors geschickt werden sollte. Dem Labor muß der Verdacht einer PCP mitgeteilt werden. Für eine zügige BAL spricht auch, dass man so Koinfektionen (CMV, Pneumokokken) rechtzeitig diagnostiziert. Zu beachten ist, dass sich die respiratorische Insuffizienz durch die BAL verschlechtern kann. Blutbild, Transaminasen und Nierenwerte müssen während der Therapie unbedingt im Auge behalten und vorher als Ausgangswerte bestimmt werden.

Neuere diagnostische Ansätze sind Antikörpertests (Bishop 2003) und die Messung von S-Adenosylmethionin, einem Stoff, den Pneumocysten zwar brauchen, aber nicht selbst herstellen können. S-Adenosylmethionin-Spiegel sind bei PCP-Patienten erniedrigt (Skelly 2003). Ob sich diese Tests, die den Patienten die Unannehmlichkeiten der Bronchoskopie ersparen könnten, als Routinediagnostik durchsetzen werden, ist derzeit noch nicht abzusehen.

Therapie

Allgemeines

Bei klinischem Verdacht sollte die Therapie sofort begonnen werden. Bei leichter PCP (BGA: PO2 > 70-80 mm Hg) kann ein ambulanter Versuch unternommen werden, in sehr leichten Fällen auch mit oraler Medikation. In Zusammenarbeit mit einem kompetenten HIV-Pflegedienst ist dies oft gut möglich. Wenn eine solche Überwachung nicht möglich ist, bei respiratorischer Verschlechterung und bei jeder PCP mit Ruhedyspnoe ist jedoch eine sofortige stationäre Einweisung ratsam. Falls eine Beatmung erforderlich wird, haben die Patienten auch heute noch eine schlechte Prognose (Crothers 2005). Möglicherweise sind nichtinvasive Techniken

(CPAP), wenn früh eingesetzt, günstiger. Insbesondere Pneumothoraces können so verhindert werden (Confalonieri 2002).

Während in Deutschland bei ART-naiven Patienten meistens mit der Einleitung einer HAART gewartet wird, bis die PCP auskuriert ist, werden in anderen Ländern HAART und PCP-Therapie oft gleichzeitig gegeben. Eine allgemeine Empfehlung kann derzeit nicht gegeben werden. Eine retrospektive Studie zeigte ein verbessertes Überleben bei Patienten, die noch während der Hospitalisierung mit HAART begonnen hatten (Morris 2003). Gegen ein solches Vorgehen sprechen mögliche kumulative Toxizitäten und Allergien, die zum Absetzen sowohl der PCP- als auch der HIV-Therapie führen können (Watson 2002).

Medikamente

Die Akuttherapie sollte 21 Tage dauern. Mittel der Wahl ist Cotrimoxazol. Die Dosierung von 3 x 3 Tabletten zu 960 mg ist nur bei leichten Fällen sinnvoll. Gastrointestinal werden diese hohen oralen Dosen allerdings oft nur schlecht vertragen. In allen schweren Fällen sollte stationär und intravenös therapiert werden. Wegen einer möglichen Verschlechterung, die wahrscheinlich durch das schaumige Zerplatzen der Pneumocysten in den Alveolen entsteht, sollte zeitgleich mit der PCP-Therapie immer adjuvant 2 x 20-40 mg/d Prednison über 5-10 Tage zusätzlich gegeben werden. Keine Angst vor Steroiden, vor allem bei schlechter BGA! Bei schwerer PCP halbiert sich dadurch das Mortalitätsrisiko, zudem werden deutlich weniger Patienten beatmungspflichtig (Briel 2006). Eine klinische Verschlechterung während der ersten Therapie-Woche ist trotzdem nicht ungewöhnlich. Die Initialtherapie sollte frühestens nach einer Woche und erst nach Ausschluss von Koinfektionen mit zum Beispiel CMV überdacht werden.

Unter den hohen Cotrimoxazol-Dosen werden mindestens dreimal wöchentlich Blutbild, Elektrolyte, Nierenwerte und Transaminasen kontrolliert. Wesentliches Problem neben der Myelotoxizität sowie Leber- und Nierenproblemen ist vor allem ein meist in der zweiten Therapiewoche auftretendes Arzneimittelexanthem, das oft von Drug-Fever begleitet wird. Patienten werden täglich auf Hautveränderungen untersucht. Man kann bei einem solchen Exanthem versuchen, einen oder zwei Tage zu pausieren, um dann unter Antihistaminika und Steroiden mit der halben Dosis weiterzumachen. Andernfalls muss Cotrimoxazol beendet und durch die Alternativtherapien ersetzt werden.

Alle Alternativen zum Cotrimoxazol sind weniger wirksam. Bei Unverträglichkeit oder bekannter Sulfonamid-Allergie wird als zweite Wahl Pentamidin intravenös empfohlen, das zunächst während der ersten Tage in einer Art Induktionstherapie (200-300 mg in 500 ml 5 % Glucose oder 0.9 % NaCl), ab Tag 6 dann in der halben Dosis gegeben wird. Diese Therapie ist sehr toxisch, weshalb wir sie seit Jahren nicht mehr benutzt haben. Schwere Entgleisungen der Elektrolyte und des Blutzukkers (sowohl Hyper- als auch Hypoglykämien) sind möglich, ebenso Pankreatitis, Herzrhythmusstörungen sowie Nierenversagen. Anfänglich sollten Blutzucker, Elektrolyte und Nierenwerte täglich kontrolliert werden.

In sehr leichten Fällen einer PCP kann eine inhalative Therapie mit täglichen Inhalationen von Pentamidin (täglich 300-600 mg über drei Wochen) versucht werden (Arasteh 1990, Montogomery 1995). Allerdings sind die Erfahrungen nicht immer positiv (Conte 1990, Soo 1990), und die aktuellen US-Guidelines raten von der in-

halativen Akuttherapie sogar ab (Benson 2004). Statt Pentamidin ist auch eine Therapie mit Atovaquon-Suspension (besser als die früher gebräuchlichen Tabletten) oder einer Kombination aus Clindamycin und Primaquin möglich. Daten zu diesen alternativen Therapien liegen allerdings nur für leichte bis mittelschwere PCP-Fälle vor (Hughes 1993, Dohn 1994, Toma 1998). Primaquin ist in Deutschland nicht mehr zugelassen, der Bezug über internationale Apotheken ist jedoch möglich. Eine unlängst veröffentlichte Analyse sämtlicher Studien zur Second-Line-Therapie der PCP kam zu dem Ergebnis, dass Clindamycin plus Primaquin die besten Erfolgsaussichten hat, die ausgewerteten Fallzahlen waren jedoch klein (Benfield 2006).

In den letzten Jahren haben wir sämtliche alternativen Substanzen (Pentamidin intravenös, Atovaquon, Clindamycin, Primaquin) nur noch in Ausnahmefällen benutzt. Wir sind stattdesssen dazu übergegangen, wenn irgend und solange wie möglich mit hochdosiertem Cotrimoxazol zu behandeln (Motto: jeder Tag Cotrimoxazol ist ein guter Tag!). Zehn Tage Initialtherapie schafft man bei fast allen Patienten, und den meisten geht es dann schon deutlich besser. Wenn dann zwischen dem 10. und 14. Tag ein Exanthem oder Toxizität ein Absetzen von Cotrimoxazol erzwingen, wird die dritte und letzte Woche der Akuttherapie mit täglichen Pentamidin-Inhalationen bestritten. Da diese nicht toxisch sind, kann meist parallel mit einer HAART begonnen werden. Eine Studie zu dieser Strategie ist allerdings bislang nicht veröffentlicht worden.

Prophylaxe

Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl (oder CD4-Zellen < 14 % der Gesamtlymphozytenzahl) sind gefährdet und brauchen eine Prophylaxe, im Idealfall Cotrimoxazol. Die tägliche Gabe ist möglicherweise etwas wirksamer als die dreimal wöchentliche (El Sadr 1999). Ein Einschleichen über 14 Tage soll Allergien verhindern, ist allerdings umständlich (Para 2000). Bei moderater Allergie auf Cotrimoxazol ist eine Desensibilisierung möglich (Leoung 2001), und sollte durchaus versucht werden. Zwar sind Dapson und Pentamidin-Inhalation fast gleich effektiv (Bozzette 1995, Bucher 1997), doch verhindert eine Cotrimoxazol-Prophylaxe besser bakterielle Infektionen wie Enteritiden und Pneumonien (DiRienzo 2002). Wichtiger noch: Cotrimoxazol schützt auch sicher vor einer Toxoplasmose. Mit der Cotrimoxazol-Suspension für Kinder kann zur Desensibilisierung innerhalb von sechs Tagen langsam von 12.5, 25, 37.5, 50 und 75 auf 100 % der Dosis der 480 mg Tablette gesteigert werden. In einer Studie an fast 200 Patienten kam es so zu keiner schweren Allergie, wohl aber zu einer Reduktion von Fieber und Kopfschmerzen. Rund drei Viertel aller Patienten können sich so an Cotrimoxazol wieder „gewöhnen“. Es sollte jedoch acht Wochen bis zur Reexposition gewartet werden (Leoung 2001).

Monatliche Pentamidin-Inhalationen sind eine gut verträgliche Alternative. Gelegentlich besteht Husten, selten kann ein Asthma-Anfall, sehr selten ein Pneumothorax entstehen. Inhaliert werden sollte mit einem geeigneten Inhalationssystem (z. B. Respirgard II®, kein Pariboy®!) und nach Gabe eines ß-Sympathomimetikums (Berotec Spray®) zur Erweiterung der Bronchien. Die früher übliche Loading-Dosis (3 x 300 mg in den ersten 5 Tagen) wird heute nicht mehr überall angewendet. Bei Patienten mit Lungenerkrankungen sind Inhalationen wahrscheinlich weniger wirksam.

Alle weiteren Optionen sind problematisch. Dapson wird gastrointestinal eher schlecht vertragen, ist relativ myelotoxisch und führt überdies häufig zu LDH-Erhöhungen. Die LDH, ein wichtiger diagnostischer Parameter, kann unter Dapson nicht verwertet werden (Ioannidis 1996). Atovaquon war in zwei Multicenterstudien ähnlich effektiv wie Cotrimoxazol, Dapson und Pentamidin (El-Sadr 1998, Chan 1999) und gilt seither als gute Alternative. Der Saft ist besser verträglich als die Tabletten (Rosenberg 2001). Wesentlicher Nachteil von Atovaquon ist der hohe Preis (rund 1.000 Euro/Monat).

Bei guter Immunrekonstitution (über drei Monate mehr als 200 CD4-Zellen/µl) können PCP-Prophylaxen meist gefahrlos abgesetzt werden (Schneider 1999, Weverling 1999, Lopez 2001). Nur vereinzelt wurden PCP-Fälle nach Absetzen der Prophylaxe bei mehr als 200 CD4-Zellen/µl beschrieben (Degen 2002, Mussini 2003). Durch das Absetzen werden nicht nur Nebenwirkungen und Kosten reduziert, sondern auch Resistenzen verhindert: So steigt der Anteil Cotrimoxazol-resistenter Bakterien unter HIV-Patienten stetig (Martin 1999).

Therapie/Prophylaxe der PCP
(soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens drei Wochen
Schwere bis mittelschwere PCP	Cotrimoxazol	Cotrim-ratiopharm® 3 x 5-6 Amp. à 480 mg **plus** Decortin H® 2 – 2 – 0 Tbl. à 20 mg (5-10 Tage)
Leichte PCP	Cotrimoxazol	Cotrim forte® 3 x 3 Tbl. à 960 mg
Alternativen	Pentamidin	Pentacarinat® 200-300 mg i.v. 5 Tage (4 mg/kg), dann halbe Dosis In sehr leichten Fällen: tägliche Inhalation mit 300 mg
	Atovaquon	Wellvone®-Suspension 2 x 5-10 ml (2 x 750 – 1500 mg)
	Clindamycin + Primaquin	Sobelin® 3-4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. plus Primaquin 1 Tbl à 30 mg
Prophylaxe		Ab < 200 CD4-Zellen/µl, nach PCP-Episode
Mittel der Wahl	Cotrimoxazol	Cotrim® 1 x 1 Tbl. à 480 mg oder Cotrim forte® 3 x 1 Tbl. à 960 mg/Wo
Alternativen	Pentamidin	Pentacarinat®-Inhalation 300 mg 1-2 x / Monat
	Dapson	Dapson-Fatol® 1 x 2 Tbl. à 50 mg
	Dapson + Pyrimethamin	Dapson-Fatol® 1 x 1 Tbl. à 50 mg **plus** Daraprim® 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Wo **plus** Leucovorin® 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Wo
	Atovaquon	Wellvone®-Suspension 2 x 5 ml (2 x 750 mg)

Resistenzproblematik, aktuelle Kontroversen

Auch an Pneumocysten ist der weltweite Cotrimoxazol-Einsatz nicht spurlos vorübergegangen. Waren Resistenzanalysen lange dadurch erschwert, dass sich dieser Keim auch fast 100 Jahre nach seiner Entdeckung noch immer nicht anzüchten lässt, so ist es heute möglich, den Genomabschnitt der Dihydropterat-Synthetase (DHPS) zu sequenzieren. Die DHPS ist ein wichtiges Enzym im Folsäure-Metabolismus vieler Erreger und Angriffspunkt für Sulfonamide wie SMX oder

Dapson. 1997 wurden erstmals Mutationen im DHPS-Gen bei Pneumocysten entdeckt. Eine größere Untersuchung fand in 43 % DHPS-Mutationen, dagegen in der Genregion der Dihydrofolatreduktase (DHFR), dem Angriffspunkt für Trimethoprim, keine einzige relevante Mutation. Dieser mangelnde Selektionsdruck wurde zunächst als Indiz gewertet, dass Trimethoprim gegen Pneumocysten gar nicht effektiv ist (Ma 1999); inzwischen wurden allerdings auch DHFR-Mutationen nachgewiesen (Nahimana 2004). Insgesamt hat die Häufigkeit von Sulfa-Resistenzen in den letzten Jahren deutlich zugenommen, und sie korrelieren signifikant mit der Dauer der vorangegangenen Prophylaxe und ihrem Versagen (Helweg-Larsen 1999, Kazanjian 2000, Nahimana 2004).

Ob DHPS-Mutationen auch einen Effekt auf die PCP-Therapie haben, ist dagegen derzeit noch unklar (Stein 2004). In einer Studie mit 144 PCP-Patienten korrelierten DHPS-Mutationen mit einer größeren Mortalität (Helweg-Larsen 1999). In einer weiteren Studie fand sich allerdings lediglich ein Trend (Crothers 2005). Eine US-Arbeitsgruppe beobachtete meist eine Low-Level-Resistenz, die durch hohe Sulfonamid-Dosen kompensiert werden konnte (Kazanjian 2000). Zu betonen ist, dass Resistenztests für Pneumocysten noch experimentell sind (Beard 2004).

Die Sequenzierung des Genoms hat noch andere, möglicherweise relevante Erkenntnisse zutage gefördert: So spricht vieles dafür, dass bei der PCP, anders als früher vermutet, eine Neuinfektion wahrscheinlicher ist als die Reaktivierung (Stringer 2002, Wakefield 2003). Als Reservoire kommen asymptomatische HIV-Patienten in Frage, bei denen häufig Pneumocysten nachgewiesen werden können (Wakefield 2003), aber auch HIV-negative Patienten unter Steroiden (Maskell 2003) und manifest an einer PCP Erkrankte. Von anderen Autoren wird die Transmission von Patient zu Patient jedoch bezweifelt (Wohl 2002), und bis heute wird die Isolierung von PCP-Patienten nicht empfohlen (Thomas 2004).

Eine italienische Arbeitsgruppe hat in den letzten Jahren immer wieder betont, dass der in vitro nachweisbare Effekt von PIs auf Pneumocysten auch klinisch sichtbar ist und Patienten mit PIs einen besseren PCP-Schutz haben als unter NNRTIs (Atzori 2003). In größeren Studien ist dies bislang aber nicht gezeigt worden.

Literatur

1. Arasteh K, Heise W, L'age M. Treatment of mild to moderately severe pneumocystis carinii pneumonia with cotrimoxazole versus pentamidine aerosol. Med Klin 1990, 85 Suppl 2:260-3. http://amedeo.com/lit.php?id=2197535
2. Atzori C, Clerici M, Trabattoni D, et al. Assessment of immune reconstitution to Pneumocystis carinii in HIV-1 patients under different HAART regimens. J Antimicrob Chemother 2003, 52:276-81. http://amedeo.com/lit.php?id=12837736
3. Beard CB, Roux P, Nevez G, et al. Strain typing methods and molecular epidemiology of Pneumocystis pneumonia. Emerg Infect Dis 2004, 10:1729-35. http://amedeo.com/lit.php?id=15504257
4. Benfield TL, Helweg-Larsen J, Bang D, et al. Prognostic markers of short-term mortality in AIDS-associated Pneumocystis carinii pneumonia. Chest 2001, 119:844-851. http://amedeo.com/lit.php?id=11243967
5. Benfield T, Atzori C, Miller R, Helweg-Larsen J. Second-line treatment of AIDS-associated pneumocystis jirovecii pneumonia: a systematic review. Abstract THPE0050, XVI IAC 2006, Toronto.
6. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the NIH, and the IDSA. MMWR Recomm Rep 2004, 53(RR-15):1-112. http://amedeo.com/lit.php?id=15841069
7. Bishop LR, Kovacs JA. Quantitation of anti-Pneumocystis jiroveci antibodies in healthy persons and immunocompromised patients. J Infect Dis 2003, 187: 1844-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12792860
8. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced HIV. N Engl J Med 1995, 332:693-9. http://amedeo.com/lit.php?id=7854375
9. Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV-infection. Cochrane Database Syst Rev 2006, 19;3:CD006150. Review. http://amedeo.com/lit.php?id=16856118
10. Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. J AIDS Hum Retrovirol 1997, 15:104-14. http://amedeo.com/lit.php?id=9241108
11. Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, et al. Atovaquone suspension compared with aero-solized pentamidine for prevention of PCP in HIV-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. J Infect Dis 1999, 180:369-76. http://amedeo.com/lit.php?id=10395851
12. Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with Pneumocystis carinii pneumonia. Intensive Care Med 2002, 28:1233-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12209270

13. Conte JE Jr., Chernoff D, Feigal DW Jr., Joseph P, McDonald C, Golden JA. Intravenous or inhaled pentamidine for treating PCP in AIDS. A randomized trial. Ann Intern Med 1990, 113:203-9. http://amedeo.com/lit.php?id=2197911

14. Crothers K, Beard CB, Turner J, et al. Severity and outcome of HIV-associated Pneumocystis pneumonia containing Pneumocystis jirovecii dihydropteroate synthase gene mutations. AIDS 2005, 19:801-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15867494

15. Cruciani M, Marcati P, Malena M, et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-1-infected patients. Eur Respir J 2002, 20:982-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12412693

16. Degen O, van Lunzen J, Horstkotte MA, Sobottka I, Stellbrink HJ. Pneumocystis carinii pneumonia after the discontinuation of secondary prophylaxis. AIDS 2002, 16:1433-4.

17. DiRienzo AG, van Der Horst C, Finkelstein DM, et al. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection. AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18:89-94. http://amedeo.com/lit.php?id=11839141

18. Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, et al. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. Ann Intern Med 1994;121:174-80. http://amedeo.com/lit.php?id=7880228

19. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, et al. Ribosomal RNA sequence shows Pneumocystis carinii to be a member of the fungi. Nature 1988, 334:519-522. http://amedeo.com/lit.php?id=2970013

20. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of PCP in HIV-infected persons. Clin Infect Dis 1999, 29:775-783. http://amedeo.com/lit.php?id=10589887

21. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. N Engl J Med 1998, 339:1889-95. http://amedeo.com/lit.php?id=9862944

22. Helweg-Larsen J, Benfield TL, Eugen-Olsen J, Lundgren JD, Lundgren B. Effects of mutations in Pneumocystis carinii dihydropteroate synthase gene on outcome of AIDS-associated PCP. Lancet 1999, 354:1347-51. http://amedeo.com/lit.php?id=10533864

23. Hidalgo A, Falco V, Mauleon S, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between Pneumocystis carinii pneumonia and non-Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients. Eur Radiol 2003, 13:1179-84. http://amedeo.com/lit.php?id=12695843

24. Hughes W, Leoung G, Kramer F, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. N Engl J Med 1993, 328:1521-7. http://amedeo.com/lit.php?id=8479489

25. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of Pneumocystis carinii prophylactic regimens. Arch Intern Med 1996, 156:177-88. http://amedeo.com/lit.php?id=8546551

26. Kazanjian P, Armstrong W, Hossler PA, et al. Pneumocystis carinii mutations are associated with duration of sulfa or sulfone prophylaxis exposure in AIDS patients. J Infect Dis 2000, 182:551-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10915088

27. Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole dose escalation versus direct rechallenge for PCP prophylaxis in HIV-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. JID 2001, 184:992-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11574913

28. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against PCP after HAART in patients with HIV infection. NEJM 2001, 344:159-67. http://amedeo.com/lit.php?id=11172138

29. Ma L, Borio L, Masur H, Kovacs JA. Pneumocystis carinii dihydropteroate synthase but not dihydrofolate reductase gene mutations correlate with prior trimethoprim-sulfamethoxazole or dapsone use. J Inf Dis 1999, 180:1969-78. http://amedeo.com/lit.php?id=10558954

30. Martin JN, Rose DA, Hadley WK, et al. Emergence of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in the AIDS Era. J Infect Dis 1999, 180:1809-18. http://amedeo.com/lit.php?id=10558935

31. Maskell NA, Waine DJ, Lindley A, et al. Asymptomatic carriage of Pneumocystis jiroveci in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. Thorax 2003, 58:594-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12832674

32. Montgomery AB, Feigal DW Jr., Sattler F, et al. Pentamidine aerosol versus trimethoprim-sulfamethoxazole for Pneumocystis carinii in AIDS. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1068-74. http://amedeo.com/lit.php?id=7697233

33. Morris A, Wachter RM, Luce J, Turner J, Huang L. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe Pneumocystis carinii pneumonia. AIDS 2003, 17:73-80. http://amedeo.com/lit.php?id=12478071

34. Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients: a randomized trial by the CIOP Study Group. Clin Infect Dis 2003, 36:645-51. http://amedeo.com/lit.php?id=12594647

35. Nahimana A, Rabodonirina M, Bille J, et al. Mutations of Pneumocystis jirovecii dihydrofolate reductase associated with failure of prophylaxis. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4301-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15504856

36. Para MF, Finkelstein D, Becker S, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia. J AIDS 2000, 24:337-43. http://amedeo.com/lit.php?id=11015150

37. Rosenberg DM, McCarthy W, Slavinsky J, et al. Atovaquone suspension for treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients. AIDS 2001, 15:211-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11216929

38. Schneider MM, Borleffs JC, Stolk RP, Jaspers CA, Hoepelman AI. Discontinuation of prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-1-infected patients treated with HAART. Lancet 1999, 353: 201-3. http://amedeo.com/lit.php?id=9923876

39. Skelly M, Hoffman J, Fabbri M, et al. S-adenosylmethionine concentrations in diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia. Lancet 2003; 361:1267-8.

40. Soo Hoo GW, Mohsenifar Z, Meyer RD. Inhaled or intravenous pentamidine therapy for Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS. A randomized trial. Ann Intern Med 1990;113:195-202. http://amedeo.com/lit.php?id=2197910

41. Stein CR, Poole C, Kazanjian P, Meshnick SR. Sulfa use, dihydropteroate synthase mutations, and Pneumocystis jirovecii pneumonia. Emerg Infect Dis 2004, 10:1760-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15504261

42. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (Pneumocystis jiroveci) for Pneumocystis from humans. Emerg Infect Dis 2002, 8:891-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12194762

43. Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. NEJM 2004, 350: 2487-98.

44. Toma E, Thorne A, Singer J, et al. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe PCP in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). Clin Infect Dis 1998, 27:524-30. http://amedeo.com/lit.php?id=9770152

45. Wakefield AE, Lindley AR, Ambrose HE, Denis CM, Miller RF. Limited asymptomatic carriage of pneumocystis jiroveci in HIV-infected patients. J Infect Dis 2003, 187: 901-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12660936

46. Watson J. Pneumocystis carinii: where are we now? J HIV Ther 2002, 7:8-12. http://amedeo.com/lit.php?id=11956498

47. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, et al. Discontinuation of Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis after start of HAART in HIV-1 infection. Lancet 1999, 353:1293-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10218526

48. Wohl AR, Simon P, Hu YW, Duchin JS. The role of person-to-person transmission in an epidemiologic study of Pneumocystis carinii pneumonia. AIDS 2002, 16:1821-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12218395

Zerebrale Toxoplasmose

Wenngleich die Inzidenz durch HAART auf etwa ein Viertel zurückgegangen ist (Abgrall 2001), bleibt die zerebrale Toxoplasmose die wichtigste neurologische OI bei HIV-Patienten. Die Erkrankung ist fast immer eine Reaktivierung einer latenten Infektion mit *Toxoplasma gondii*, einem intrazellulären Parasiten, der Vögel, Säugetiere und den Menschen befällt. Weltweit variieren die Prävalenzen erheblich (Porter 1992). Während *T. gondii* in den USA eher selten ist, bestehen in Regionen Mitteleuropas Durchseuchungsraten von bis zu 90 %. Toxoplasmen haben eine Affinität zum ZNS. Extrazerebrale Manifestationen (Herz, Muskulatur, Leber, Darm, Lunge) sind selten und werden oft erst autoptisch nachgewiesen.

Die zerebrale Toxoplasmose ist potentiell lebensbedrohlich, und die Therapie ist kompliziert. Neurologische Residualsyndrome mit schweren Behinderungen (Hemiparesen!) oder Krampfneigung können zurückbleiben. In einer eigenen Kohorte blieben bei 37 % neurologische Defizite vorhanden (Hoffmann 2007). Es ist außerdem zu beachten, dass Rezidive wegen der intrazerebralen Persistenz auch noch nach langer Zeit vorkommen können.

Die Patienten, die heute erkranken, sind andere als früher. Oft ist die HIV-Infektion bei Diagnose nicht bekannt oder eine regelmäßige Betreuung fand nicht statt. In einer eigenen Analyse von 140 Fällen zwischen 1990 und 2004 hatten im Zeitraum 1990-1996 noch 62 % der Patienten vorher bereits andere AIDS-Erkrankungen erlitten, 1997-2004 waren es nur noch 26 %. Der Anteil der Patienten mit gleichzeitiger Diagnose HIV und Toxoplasmose stieg von 20 auf 49 % (Hoffmann 2007). Mit HAART hat sich die Prognose deutlich verbessert. Betrug die 5-Jahres-Überlebensrate in den Jahren 1990-1993 noch 7 % bzw. 29 % zwischen 1994 und 1996, ist sie seit 1997 auf 78 % gestiegen (Hoffmann 2007). Gerade in den letzten Jahren ist jedoch keine weitere Verbesserung der Prognose zu beobachten – die Toxoplasmose bleibt gefährlich, insbesondere in den ersten Monaten.

Klinik

Die Klinik richtet sich nach der Lokalisation der Herde und beginnt akut bzw. perakut innerhalb weniger Tage. Oft stehen fokale neurologische Defizite wie Paresen, Sprachprobleme oder Sensibilitätsstörungen im Vordergrund (Porter 1992). Auch ein fieberhaftes Psychosyndrom mit Verwirrtheit als erstes Zeichen ist häufig. Nicht selten ist auch ein epileptischer Krampfanfall ohne Begleitsymptome die Erstmanifestation. Kopfschmerzen und gleichzeitig Fieber oder subfebrile Temperaturen sind verdächtig, untypisch dagegen meningitische Zeichen. Atypische Manifestationen im Rahmen eines IRIS sind beschrieben (Ghosn 2003).

Eine relativ seltene, aber wichtige Manifestation ist die Toxoplasma-Chorioretinitis. Sie verursacht Visusstörungen, ist eine wichtige Differentialdiagnose zur CMV-Retinitis und kommt auch isoliert vor (Rodgers 1996). Die Toxoplasma-Chorioretinitis sollte genauso behandelt werden wie die zerebrale Toxoplasmose.

Diagnostik

Oberhalb von 100 CD4-Zellen/µl ist eine zerebrale Toxoplasmose selten, über 200 CD4-Zellen/µl eine Rarität (Bossi 1998). Unter 100 CD4-Zellen/µl ist dagegen im-

mer mit ihr zu rechnen. Bei jedem fokalen neurologischen Defizit, aber auch bei zerebralen Krampfanfällen eines deutlich immungeschwächten Patienten sollte zügig (nicht erst nach einer Woche!) ein CCT oder ein MRT des Kopfes veranlasst werden. Das MRT ist besser und macht fast immer mehr Herde sichtbar als das CCT. Zu je etwa einem Drittel finden sich entweder solitäre, mehrere (2-5) oder zahlreiche Herde. In etwa neun von zehn Fällen besteht ein ringförmiges Kontrastmittel-Enhancement um die Herde, oft auch ein begleitendes Ödem. Gelegentlich kann es zu Einblutungen kommen.

Bei allen radiologischen Herdbefunden gilt die Regel, dass die wahrscheinlichste Diagnose eine zerebrale Toxoplasmose ist. Und: vor allen Differentialdiagnosen kommt immer noch eine "untypische" zerebrale Toxoplasmose. Je mehr Herde, desto wahrscheinlicher wird die Toxoplasmose! Allerdings ist die radiologische Abgrenzung von einem bakteriellen Abszess oder einem zerebralen Lymphom nicht immer einfach. Seltene Differentialdiagnosen sind PML, Infarkte, Tuberkulome und Kryptokokkome. Auch "HIV-unabhängige" Erkrankungen wie Hirn-Tumore oder Gefäßerkrankungen kommen in Frage.

Eine Hirnbiopsie ist nicht obligat. Vorher ist bei Verdacht auf Toxoplasmose ein probatorischer Therapieversuch gerechtfertigt. Ein Ansprechen sichert dann die Diagnose. Wenn sich die Patienten klinisch nicht innerhalb von einer Woche bessern oder sich sogar verschlechtern, ist die stereotaktische Hirnbiopsie allerdings nicht zu vermeiden. Sie sollte in diesen Fällen nicht aufgeschoben werden.

Im Liquor, der bei eindeutigen radiologischen Befunden (mehrere Herde mit Kontrastmittel-Enhancement) ebenfalls nicht zwingend untersucht werden muss, findet sich meist eine mäßige Pleozytose und ein leicht erhöhtes Gesamt-Eiweiss. Mit der Toxoplasma-PCR aus dem Liquor haben wir eher schlechte Erfahrungen gemacht. Ein negativer Befund (häufig!) schließt die Toxoplasmose keinesfalls aus.

Von jedem Patienten sollte eine aktuelle Serologie vorliegen. Da bis zu 97 % der Patienten mit zerebraler Toxoplasmose IgG-Antikörper haben, macht ein negativer Befund, der bei Zweifeln in einem anderen Labor wiederholt werden sollte, die Toxoplasmose unwahrscheinlich. Ob die IgG-Titerhöhe eine diagnostische Hilfe ist (Derouin 1996), ist nicht validiert. Das IgM ist selten positiv, hilft also meist auch nicht weiter, ebenso wenig wie die PCR im Blut (Review: Bretagne 2003).

Therapie

Die Therapie der zerebralen Toxoplasmose ist nicht einfach. Die gängigen Kombinationen wirken in der Regel zwar gut (Resistenzen wurden bislang nicht überzeugend beschrieben), müssen jedoch bei etwa der Hälfte der Patienten wegen Nebenwirkungen – vor allem Allergien – umgestellt werden. In Kombination mit Pyrimethamin sind Sulfadiazin und Clindamycin wohl gleichwertig (Dannemann 1992). Eine große europäische Studie ergab allerdings einen nicht-signifikanten Trend zugunsten von Sulfadiazin (Katlama 1996). Auch Cotrimoxazol kommt in Frage. Die derzeitige Studienlage liefert keine Evidenz für die Überlegenheit eines bestimmten Regimes (Dedicoat 2006).

Wir empfehlen einen oralen Therapie-Versuch mit Sulfadiazin und Pyrimethamin. Argumente für Clindamycin (statt Sulfadiazin) sind Sulfonamidallergie und schwerkranke Patienten, bei denen die Pilleneinnahme unsicher ist. Wegen der ho-

hen Allergierate bei Sulfadiazin gibt es Behandler, die die Substanz ganz ablehnen. Wir teilen diese Auffassung nicht, schließlich ist Clindamycin ebenfalls allergen und auch sonst nicht ohne Probleme (pseudomembranöse Kolitis).

Für Pyrimethamin wird seit der ersten Studie (Leport 1988) während der ersten Tage eine so genannte „loading dose" propagiert. Ob sie notwendig ist, ist nicht bewiesen. Auch die verwendeten Dosen sind unterschiedlich: In den USA werden am ersten Tag 200 mg empfohlen (gefolgt von 50-75 mg je nach Körpergewicht), hierzulande werden oft 100 mg über drei Tage gegeben, gefolgt von 50 mg. Zu beachten ist, dass Pyrimethamin im Gegensatz zu Clindamycin auch bei intakter Bluthirnschranke wirkt, also unter Umständen die einzige wirksame Substanz ist. Wegen der Myelotoxizität von Pyrimethamin, das die Umwandlung von Folsäure zu Folinsäure hemmt, sollte von Anfang an mit Folinsäure (leider teuer) substituiert werden. Folsäure (billig) selbst bringt nichts, da es in Gegenwart von Pyrimethamin nicht umgewandelt werden kann (Luft 2000).

Gute Erfahrungen werden auch von Cotrimoxazol intravenös berichtet, das wie bei der PCP dosiert wird (Canessa 1992). In zwei randomisierten Studien bei Patienten mit okulärer bzw. zerebraler Toxoplasmose war Cotrimoxazol jedenfalls genauso wirksam wie Sulfadiazin/Pyrimethamin (Torre 1998, Soheilian 2005).

Bestehen Allergien oder Unverträglichkeiten sowohl gegen Sulfonamide als auch gegen Clindamycin, ist die Kombination aus Atovaquon plus Pyrimethamin eine Alternative (Chirgwin 2002). Dies gilt auch für Azithromycin plus Pyrimethamin (Bosch-Driessen 2002), allerdings ist die Datenlage vage.

Die Akuttherapie dauert vier bis (besser) sechs Wochen, bei den Alternativ-Therapien eventuell noch länger. Der Erfolg kann in den ersten 14 Tagen klinisch beurteilt werden. Oft ist innerhalb weniger Tage eine Besserung zu beobachten. Ein Patient, der sich klinisch nach zwei Wochen adäquater Therapie (hat er seine Pillen geschluckt?) nicht wenigstens ein bißchen verbessert oder sogar verschlechtert hat, hat wahrscheinlich keine Toxoplasmose! Hier muss die Diagnostik reevaluiert und rasch eine Hirnbiopsie organisiert werden. Eine Umstellung der Toxoplasmose-Therapie macht in diesen Fällen wenig Sinn und kostet nur wertvolle Zeit.

Ein Kontroll-MRT ist bei stabilen Patienten frühestens nach zwei Wochen sinnvoll. Deutliche Rückbildungen sind oft erst nach vier Wochen erkennbar. Bei erhöhtem Hirndruck oder ausgeprägten Ödemen werden Steroide eingesetzt (3-4 x 8 mg Fortecortin). Die Steroid-Gabe sollte zeitlich begrenzt sein (Cave Aspergillosen!). Bei allen Therapie-Kombinationen ist anfänglich mindestens drei Mal pro Woche die Kontrolle von Blutbild, Glucose, Transaminasen und Nierenparametern erforderlich. Die dosisreduzierte Erhaltungstherapie sollte erst begonnen werden, wenn sich die Läsionen um mindestens 75 % zurückgebildet haben.

Prophylaxe

Expositionsprophylaxe: IgG-negative Patienten können sich vor einer Erstinfektion schützen – sie sollten auf den Genuss rohen oder nur kurz gebratenen Fleisches (Lamm, Rind, Schwein, Wild) verzichten. Entgegen weitläufiger Meinung ist dagegen nicht bewiesen, dass sich HIV-Patienten schon durch den bloßen Kontakt mit Katzen, dem Endwirt von *Toxoplasma gondii*, anstecken können. Die einzige Studie, die dies ernsthaft geprüft hat, konnte eine Gefährdung durch Katzen nicht bele-

gen (Wallace 1993). Dennoch sollte auf Hygiene geachtet werden (Handschuhe im Katzenklo!).

Primärprophylaxe: Alle IgG-positiven Patienten mit weniger als 100 CD4-Zellen/µl benötigen eine Primär-Prophylaxe. Mittel der Wahl ist Cotrimoxazol. Bei einer Allergie ist eine Desensibilisierung zu erwägen (siehe PCP, Seite 371). Alternativen sind Dapson plus Pyrimethamin oder Dapson hoch dosiert. Primärprophylaxen können wieder abgesetzt werden, wenn die CD4-Zellen unter HAART mindestens drei Monate über 200/µl liegen.

Therapie/Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose
(soweit nicht anderes angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens vier Wochen
Therapie der Wahl	Sulfadiazin + Pyrimethamin	Sulfadiazin-Heyl® 4 x 2-3 Tbl. à 500 mg **plus** Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) **plus** Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo
Therapie der Wahl	Clindamycin + Pyrimethamin	Clinda-saar® 4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. oder 4 x 1 Tbl. à 600 mg **plus** Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) **plus** Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo
Alternative	Atovaquon + Pyrimethamin	Wellvone®-Suspension 2 x 10 ml (2 x 1500 mg) **plus** Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) **plus** Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo
Erhaltungstherapie		
	Wie Akuttherapie	Wie Akuttherapie, aber halbe Dosierungen Absetzen ab > 200 CD4-Zellen/µl > 6 Monate (wenn MRT o.B. bzw. kein KM-Enhancement)
evtl. möglich	Cotrimoxazol	Cotrim forte® 1 x 1 Tbl. à 960 mg
Primär-Prophylaxe		
Standard	Cotrimoxazol	Cotrim® 1 x 1 Tbl. à 480 mg
Alternative	Dapson	Dapson-Fatol® 1 x 2 Tbl. à 50 mg
Alternative	Dapson + Pyrimethamin	Dapson-Fatol® 1 x 1 Tbl. à 50 mg **plus** Daraprim® 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Wo **plus** Leucovorin® 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Wo

Sekundärprophylaxe: Ohne Immunrekonstitution ist eine lebenslange Erhaltungstherapie erforderlich, da andernfalls fast immer ein Rezidiv auftritt. Sie besteht meist aus den halbierten Dosen der Akuttherapie (Podzamczer 2000). Allerdings ist Clindamycin, das die intakte Bluthirnschranke nicht passiert, vermutlich weniger geeignet (Luft 2000). Auch Cotrimoxazol scheint als Sekundärprophylaxe nicht so effektiv zu sein, ist aber wegen der Einfachheit zu erwägen. Es sollten auf jeden Fall höhere Dosen als bei der PCP verwendet werden (Ribera 1999, Duval 2004). Sekundärprophylaxen können bei ausreichender Immunrekonstitution (mindestens drei Monate mehr als 200 CD4-Zellen/µl) abgesetzt werden (Benson 2004, Miro 2006). Allerdings sollte ein aktuelles MRT vorliegen. Bei Enhancement können die Herde auch nach Jahren noch aktiv sein – es besteht die Gefahr eines Rezidivs. Wir haben ein Rezidiv noch nach fünf Jahren gesehen, und zwar trotz CD4-Zellen um 200/µl.

Dieser Fall und andere (Stout 2002, Ghosn 2003) zeigen, dass die quantitative Messung der CD4-Zellen unter HAART nicht immer auch die Qualität der Toxoplasma-spezifischen Immunantwort reflektiert. Studien zeigen, dass die Toxoplasma-spezifische Immunantwort bei etwa 10-20 % der Patienten unter HAART schlecht bleibt – trotz guter CD4-Zellen (Fournier 2001, Miro 2003).

Literatur

1. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients before and during the HAART era. Clin Infect Dis 2001, 33: 1747-55. http://amedeo.com/lit.php?id=11595976
2. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the NIH, and the IDSA. MMWR Recomm Rep 2004, 53(RR-15):1-112. http://amedeo.com/lit.php?id=15841069
3. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. Am J Ophthalmol 2002, 134:34-40. http://amedeo.com/lit.php?id=12095805
4. Bossi P, Caumes E, Astagneau P, et al. Epidemiologic characteristics of cerebral toxoplasmosis in 399 HIV-infected patients followed between 1983 and 1994. Rev Med Interne 1998, 19:313-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9775164
5. Bretagne S. Molecular diagnostics in clinical parasitology and mycology: limits of the current polymerase chain reaction (PCR) assays and interest of the real-time PCR assays. Clin Microbiol Infect 2003, 9:505-11. http://amedeo.com/lit.php?id=12848725
6. Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against PCP and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997,15:104-14. http://amedeo.com/lit.php?id=9241108
7. Canessa A, Del Bono V, De Leo P, Piersantelli N, Terragna A. Cotrimoxazole therapy of toxoplasma gondii encephalitis in AIDS patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992, 11:125-30. http://amedeo.com/lit.php?id=1396726
8. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: ACTG 237/ANRS 039 Study. Clin Infect Dis 2002, 34:1243-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11941551
9. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. Ann Intern Med 1992, 116:33-43. http://amedeo.com/lit.php?id=1727093
10. Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of Toxoplasma gondii antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. AIDS 1996, 10:1521-7. http://amedeo.com/lit.php?id=8931787
11. Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2004, 18:1342-4. http://amedeo.com/lit.php?id=15362670
12. Fournier S, Rabian C, Alberti C, et al. Immune recovery under highly active antiretroviral therapy is associated with restoration of lymphocyte proliferation and interferon-y production in the presence of toxoplasma gondii antigens. J Inf Dis 2001, 183:1586-1591. http://amedeo.com/lit.php?id=11343206
13. Ghosn J, Paris L, Ajzenberg D, et al. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a HIV type 1-infected patient with immune recovery. Clin Infect Dis 2003, 37:112-114. http://amedeo.com/lit.php?id=13130422
14. Girard PM, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. N Engl J Med 1993, 328:1514-20. http://amedeo.com/lit.php?id=8479488
15. Hoffmann C, Ernst E, Meyer P, et al. Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus-1: clinical course and Toxoplasma gondii-specific immune responses. Clin Microbiol Infect 2007, in press.
16. Jones JL, Hanson DL, Chu SY, et al. Toxoplasmic encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trends. AIDS 1996, 10:1393-9. http://amedeo.com/lit.php?id=8902069
17. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996, 22:268-75. http://amedeo.com/lit.php?id=8838183
18. Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the AIDS. Efficacy of long-term continuous therapy. Am J Med 1988, 84:94-100. http://amedeo.com/lit.php?id=3337134
19. Luft BJ, Chua A. Central Nervous System Toxoplasmosis in HIV. Pathogenesis, diagnosis, and therapy. Curr Infect Dis Rep 2000, 2:358-362. http://amedeo.com/lit.php?id=11095878
20. Miro JM, Lejeune M, Claramonte X. Timing of reconstitution of toxoplasma gondii-specific T-cell responses in AIDS patients with acute toxoplasmic encephalitis after starting HAART: A prospective multi-center longitudinal study. Abstract 796, 10th CROI 2003, Boston, USA.
21. Podzamczer D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000, 19:89-95. http://amedeo.com/lit.php?id=10746493
22. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in AIDS. NEJM 1992, 327:1643-8. http://amedeo.com/lit.php?id=1359410
23. Ribera E, Fernandez-Sola A, Juste C, et al. Comparison of high and low doses of Trimethoprim-Sulfamethoxazole for primary prevention of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 1999, 29:1461-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10585796
24. Rodgers CA, Harris JR. Ocular toxoplasmosis in HIV infection. Int J STD AIDS 1996, 7:307-9. http://amedeo.com/lit.php?id=8894817
25. Ruf B, Schurmann D, Bergmann F, et al. Efficacy of pyrimethamine/sulfadoxine in the prevention of toxoplasmic encephalitis relapses and PCP in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993, 12:325-9. http://amedeo.com/lit.php?id=8354297
26. Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. Ophthalmology 2005, 112:1876-82. http://amedeo.com/lit.php?id=16171866
27. Stout JE, Lai JC, Giner J, Hamilton CD. Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2002, 35:37-39. http://amedeo.com/lit.php?id=12145740
28. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:1346-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9624473
29. Torres RA, Barr M, Thorn M, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis. Am J Med 1993, 95:573-83. http://amedeo.com/lit.php?id=8018144
30. Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE. Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. JAMA 1993, 269:76-7. http://amedeo.com/lit.php?id=8416410
31. Weigel HM, de Vries E, Regez RM, et al. Cotrimoxazole is effective as primary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients: a case control study. Scand J Infect Dis 1997, 29:499-502. http://amedeo.com/lit.php?id=9435040

CMV-Retinitis

Infektionen mit Zytomegalie-Viren (CMV) sind weit verbreitet. In Deutschland liegen die Durchseuchungsraten um 50-70 %, bei homosexuellen Männern sogar über 90 %. Bei sehr schlechtem Immunstatus (unter 50 CD4-Zellen/µl) kann eine Reaktivierung der CMV-Infektion zu einer Entzündung der Netzhaut (Retinitis) führen. Die CMV-Retinitis war früher eine häufige AIDS-Erkrankung, an der bis zu 30 % der Patienten erblindeten. Sie tritt vor allem bei unbehandelten Patienten auf, die oftmals erst zu diesem Zeitpunkt als HIV-infiziert diagnostiziert werden (Jacobson 2000). Auch eine inflammatorische CMV-Retinitis mit schwerer Vitritis im Rahmen eines IRIS ist möglich (s. dort). Wenn die CMV-Retinitis nicht rechtzeitig diagnostiziert und behandelt wird, bedroht sie immer den Visus. Bei Visusstörungen liegen fast immer Läsionen vor, die auch bei adäquater Therapie nicht mehr reversibel sind. Die CMV-Retinitis bleibt damit auch im HAART-Zeitalter eine gefährliche und visusbedrohende Erkrankung, obgleich sich die Prognose durch HAART deutlich verbessert hat (Goldberg 2003, Salzberger 2005, Thorne 2006).

Andere Manifestationen einer disseminierten CMV-Infektion sind eher selten (etwa 15 %). Sie können jedes Organ betreffen. Pneumonien, Ösophagulzera, Colitiden und Enzephalitiden sind am häufigsten, aber auch Sinusitiden kommen vor (Jutte 2000). Die Klinik richtet sich nach dem betroffenen Organ, die Diagnose ist oft schwierig und nur histologisch zu stellen (Goodgame 1993). Für die Therapie existieren keine ausreichenden Daten, so dass meist systemische Therapien analog zur CMV-Retinitis gewählt werden (Whitley 1998).

Klinik

Jede perakut oder akut auftretende Visusstörung wie Verschwommensehen ("Schneetreiben"), Schatten oder Flecken – vor allem unilateral – sollte Anlass sein, den Patienten unverzüglich zum Ophthalmologen zu schicken. Heute noch, nicht morgen! Die bereits symptomatische CMV-Retinitis ist ein Notfall – wo einmal ein schwarzer Fleck im Gesichtsfeld ist, bleibt ein schwarzer Fleck. Meist sind es Netzhautablösungen und Makulaödem, seltener kataraktartige Verändungen, die die Visusstörungen verursachen (Thorne 2006). CMV-Therapien können meist nur das Fortschreiten stoppen und nichts mehr rückgängig machen. Schmerzen im Auge, Brennen, vermehrter Tränenfluss und konjunktivale Reizzustände sind nicht typisch. Viele Patienten leiden an systemischen Symptomen wie Fieber und Gewichtsverlust.

Diagnostik

Die Diagnose wird durch die Funduskopie gestellt. Entscheidend bei der Beurteilung der meist peripher gelegenen, weißlichen Exsudate ist die Erfahrung des Ophthalmologen. Verhängnisvolle Fehldiagnosen, durch die kostbare Zeit (und Netzhaut) verschenkt wird, sind leider keine Ausnahme. Deshalb gilt, wenn der Ophthalmologe keine klare Aussage machen kann: Zur Not mit oralem Ganciclovir anfangen und den Patienten in ein größeres Zentrum transportieren, in dem HIV-erfahrene Ophtalmologen arbeiten! Auch für diese sind Informationen zum Immunstatus essentiell. Bei CD4-Zellen unter 100/µl ist die Chorioretinitis durch

Toxoplasma gondii die wichtigste Differentialdiagnose. Bei CD4-Zellen über 100/µl ist eine CMV-Retinitis fast ausgeschlossen und andere virale Infektionen (HSV, VZV) oder auch eine Neurolues wahrscheinlicher.

Mitunter werden CMV-Läsionen auch mit Cotton-Wool-Herden verwechselt, die bei HIV-Patienten mit hoher HIV-Viruslast nicht selten sind. Viele kleine Herde ohne Blutungen oder Exsudate sind fast immer Cotton-Wool-Herde und so gut wie nie eine CMV-Retinitis. Auch beidseitiger Befall ist eher die Ausnahme. Eine Vitritis ist, abgesehen vom Immunrekonstitutionssyndrom, ebenfalls selten.

CMV-Serologien (IgG fast immer positiv, IgM wechselnd) helfen diagnostisch nicht weiter. Eine CMV-PCR oder, wenn nicht vorhanden, die Bestimmung von pp65-Antigen im Blut, können dagegen wertvolle Hinweise geben: Eine CMV-Retinitis ist bei negativer PCR oder negativem pp65 unwahrscheinlich. Je höher die CMV-Virämie, desto höher ist das Risiko einer CMV-Erkrankung. Eine positive PCR erhöht das Mortalitätsrisiko 3-5-fach (Casado 1999, Nokta 2002) und ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Deayton 2004, Jabs 2005, Wohl 2005). Wie bei Toxoplasma gondii wird auch für CMV versucht, die antigenspezifische Immunantwort besser zu charakterisieren (Jacobsen 2004). Derartige Testverfahren sind derzeit jedoch noch nicht Routine.

Therapie

Jede CMV-Therapie bei einer Retinitis sollte zügig beginnen und engmaschig funduskopisch überwacht werden (am Anfang einmal pro Woche, eine Fotodokumentation ist sinnvoll). Am Anfang steht eine zwei- bis dreiwöchige intensive Induktionstherapie, bis die Läsionen vernarbt sind. HIV-Kliniker und Augenarzt sollten während der Induktionstherapie mindestens einmal pro Woche Kontakt halten. Der Induktionstherapie folgt eine dosisreduzierte Erhaltungstherapie.

In den letzten Jahren hat sich in der CMV-Therapie einiges getan (siehe unten). Durch HAART hat sich die Prognose der Patienten zudem dramatisch verbessert. Alle Patienten sollten daher zügig, sofern noch nicht geschehen, mit HAART beginnen. Die spezifische CMV-Immunantwort ist dadurch restaurierbar (Komanduri 1998), so dass eine CMV-Virämie auch ohne spezifische Therapie nach einigen Wochen meist verschwindet (Deayton 1999, O'Sullivan 1999). Ohne Symptome würden wir eine isolierte CMV-Virämie zunächst nicht spezifisch behandeln, HAART reicht meistens. Bei einer Retinitis ist das natürlich anders, da die Immunrekonstitution mehrere Monate auf sich warten lassen kann. Nur eine positive IgM-Serologie (ohne weitere Diagnostik oder Klinik) zu behandeln, ist nicht nur teuer, sondern meistens auch ein unnötiges Risiko.

Systemische Therapie

Mittel der Wahl ist Valganciclovir, eine oral gut resorbierbare Prodrug von Ganciclovir. Wegen der beachtlichen Myelotoxizität sind regelmäßige Blutbildkontrollen notwendig.

Intravenöses Ganciclovir, aber auch die anderen systemischen Optionen (siehe unten) spielen heute kaum noch eine Rolle und kommen nur noch bei Rezidiven zum Einsatz. Orales Ganciclovir ist obsolet.

Bei Unverträglichkeit von Valganciclovir oder Resistenzen (Drew 1999) ist Foscarnet i.v. eine Alternative. Die Substanz ist nephrotoxisch und kann sehr schmerzhafte Penisulzera verursachen. Eine sehr intensive Hydratation der Patienten ist daher notwendig.

Für das gelegentlich noch eingesetzte Cidofovir gibt es keine vergleichenden Studien. Der Vorteil der langen Halbwertszeit (Gabe einmal pro Woche möglich) wird durch die erhebliche Nephrotoxizität aufgehoben (Plosker 1999). Wir sahen trotz strenger Beachtung eines genauen Infusionsschematas (siehe *Medikamenten-Teil*, Seite 682) bei jedem zweiten Patienten Kreatinin-Anstiege.

Neue Substanzen wie Maribavir werden auf sich warten lassen. Im HIV-Bereich sind CMV-Retinitiden zu selten geworden, und in der Transplantationsmedizin, wo derzeit der Bedarf an neuen Substanzen gegen CMV größer sein dürfte (Maribavir ist in Phase-II-Studien), gehen die Uhren langsamer.

In einer Analyse dreier großer Studien hatten Patienten mit CMV-Retinitis in den Jahren 1990-1997 einen Überlebensvorteil durch die zusätzliche Gabe von G-CSF (Filgrastim). Vor allem bakterielle Infektionen wurden reduziert. Der Grund für den positiven Effekt blieb unklar. Zum jetzigen Zeitpunkt kann die Gabe von Filgrastim jedenfalls nicht allgemein empfohlen werden (Davidson 2002).

Lokale Therapie

Verschiedene Lokaltherapien sind bei der CMV-Retinitis getestet worden (Übersicht in: Smith 1998). Obwohl ihre Anwendung durch erfahrene Ophthalmologen selten Komplikationen verursacht (Infektionen, Blutungen), bleiben doch einige Nachteile. So schützt die intravitreale, wöchentliche Injektion von Ganciclovir bzw. Foscarnet oder die Implantation von Pellets (Vitrasert®, Wechsel alle 6-9 Monate erforderlich) nicht vor einer Infektion am kontralateralen Auge oder extraokulären Manifestationen (Martin 1999). Dies gilt auch für Fomivirsen (Vitravene®), ein intravitreal zu injizierendes Antisense-Oligonukleotid, das auch bei multiresistenten CMV-Stämmen wirkt (Perry 1999).

Durch HAART und Valganciclovir spielen Lokaltherapien heute kaum noch eine Rolle, und die Firmen haben in den letzten Jahren Präparate wie Vitrasert® oder Vitravene® aus kommerziellen Gründen wieder vom Markt genommen. Vitravene® ist derzeit noch über die Schweiz erhältlich.

Prophylaxe

Primärprophylaxe: In prospektiven Studien hat bislang keine Primärprophylaxe überzeugen können. Auch eine wirksame Impfung gibt es nicht. Die wichtigste Vorbeugung bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl bleibt deshalb die dreimonatliche Funduskopie. Bei guter Immunrekonstitution können die Intervalle für die Augenarztbesuche durchaus ausgedehnt werden. Patienten mit schlechtem Immunstatus sollten vor Beginn einer HAART unbedingt funduskopiert werden. Kleinere Läsionen, die sich dann im Zuge der Immunrekonstitution als sehr ausgeprägt inflammatorisch präsentieren können, werden so rechtzeitig entdeckt.

Sekundärprophylaxe: Nach etwa drei Wochen Akuttherapie, frühestens aber bei der Vernarbung der Läsionen, sollte eine dosisreduzierte Sekundärprophylaxe (Erhaltungstherapie) beginnen, am besten mit oralem Valganciclovir (Lalezari 2002).

Allerdings ist die Substanz nicht nur extrem teuer (drei Wochen Induktionstherapie kosten rund 4.500 Euro – die Herstellerfirma lässt sich den eingesparten Pflegedienst bzw. Krankenhausaufenthalt teuer bezahlen), sondern auch ebenso myelotoxisch wie Ganciclovir-Infusionen.

Therapie/Prophylaxe der CMV-Retinitis
(soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens drei Wochen
Therapie der Wahl	Valganciclovir	Valcyte® 2 x 2 Tbl. à 450 mg
Alternative	Ganciclovir	Cymeven® 2 x 5 mg/kg i.v.
Alternative	Foscarnet	Foscavir® 2 x 90 mg/kg i.v.
Alternative	Ganciclovir + Foscavir	Jeweils halbe Dosierungen wie oben
Erhaltungstherapie		Absetzen ab > 100-150 CD4-Zellen/µl > 6 Monate
Therapie der Wahl	Valganciclovir	Valcyte® 2 x 1 Tbl. à 450 mg
Alternative	Foscarnet	Foscavir® 1 x 120 mg/kg i.v. an 5 Tagen/Woche
Alternative	Cidofovir	Vistide® 1 x 5 mg/kg i.v. alle 14 Tage (plus Probenecid und Hydratation nach Plan, siehe auch Medikamententeil, Seite 682)
Primär-Prophylaxe		Nicht empfohlen

Ein Absetzen der Sekundärprophylaxe so schnell wie möglich ist daher wünschenswert und praktikabel (Macdonald 1998, Tural 1998, Jouan 2001). Es ist nach den US-Richtlinien frühestens nach sechs Monaten Erhaltungstherapie und einer Immunrekonstitution auf über 100-150 CD4-Zellen/µl zu empfehlen. Wir haben Ganciclovir allerdings auch schon bei weniger CD4-Zellen/µl erfolgreich abgesetzt, sofern sowohl die HIV- als auch die CMV-PCR im Blut unter der Nachweisgrenze lagen. Eine Studie zeigte, dass das Absetzen nach 18 Monaten HAART/Erhaltungstherapie schon ab 75 CD4-Zellen/µl sicher ist (Jouan 2001). Nach dem Absetzen sollten die Patienten in der ersten Zeit mindestens ein Mal pro Monat ophthalmologisch kontrolliert werden.

Die früher via Port, Pumpen und Pflegedienst lebenslangen täglichen Infusionen mit Ganciclovir oder Foscarnet sind damit zum Glück Geschichte. Sollten unter oralem Valganciclovir Rezidive auftreten, würden wir eine Re-Induktion und Erhaltungstherapie mit Foscarnet, evtl. auch mit Cidofovir empfehlen.

Literatur

1. Casado JL, Arrizabalaga J, Montes M, et al. Incidence and risk factors for developing cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy. AIDS 1999, 13:1497-1502. http://amedeo.com/lit.php?id=10465073
2. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. AIDS 2002, 16: 757-65. http://amedeo.com/lit.php?id=11964532
3. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. AIDS 2002, 16: 757-65. http://amedeo.com/lit.php?id=11964532
4. Deayton J, Mocroft A, Wilson P, et al. Loss of cytomegalovirus viraemia following HAART in the absence of specific anti-CMV therapy. AIDS 1999, 13:1203-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10416523
5. Deayton JR, Prof Sabin CA, Johnson MA, et al. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving HAART. Lancet 2004, 363:2116-21. http://amedeo.com/lit.php?id=15220032
6. Drew WL, Stempien MJ, Andrews J, et al. Cytomegalovirus (CMV) resistance in patients with CMV retinitis and AIDS treated with oral or intravenous ganciclovir. J Infect Dis 1999, 179:1352-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10228054
7. Goldberg DE, Wang H, Azen SP, Freeman WR. Long term visual outcome of patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy. Br J Ophthalmol 2003, 87:853-5.

8. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. Ann Intern Med 1993, 119:924-35. http://amedeo.com/lit.php?id=8215005

9. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, et al. Cytomegalovirus (CMV) blood DNA load, CMV retinitis progression, and occurrence of resistant CMV in patients with CMV retinitis. J Infect Dis 2005, 192:640-9. http://amedeo.com/lit.php?id=16028133

10. Jabs DA, Martin BK, Ricks MO, Forman MS. Detection of ganciclovir resistance in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis: correlation of genotypic methods with viral phenotype and clinical outcome. J Infect Dis 2006, 193:1728-37.http://amedeo.com/lit.php?id=16703517

11. Jacobson MA, Maecker HT, Orr PL, et al. Results of a cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+/interferon- gamma+ cytokine flow cytometry assay correlate with clinical evidence of protective immunity in patients with AIDS with CMV retinitis. J Infect Dis 2004, 189:1362-73. http://amedeo.com/lit.php?id=15073672

12. Jacobson MA, Stanley H, Holtzer C, et al. Natural history and outcome of new AIDS-related cytomegalovirus retinitis in the era of HAART. Clin Inf Dis 2000, 30:231-3. http://amedeo.com/lit.php?id=10619774

13. Jouan M, Saves M, Tubiana R, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving HAART. AIDS 2001, 15: 23-31. http://amedeo.com/lit.php?id=11192865

14. Jutte A, Fätkenheuer G, Hell K, Salzberger B. CMV sinusitis as the initial manifestation of AIDS. HIV Med 2000, 1:123-4.

15. Komanduri KV, Viswanathan MH, Wieder ED, et al. Restoration of cytomegalovirus-specific CD4+ T-lymphocyte responses after ganciclovir and HAART in individuals infected with HIV-1. Nature Med 1998, 8:953-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9701250

16. Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 30:392-400. http://amedeo.com/lit.php?id=12138345

17. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, et al. Lack of reactivation of CMV retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4+ T cells in response to HAART. J Infect Dis 1998, 177:1182-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9593001

18. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. N Engl J Med 1999, 340: 1063-70. http://amedeo.com/lit.php?id=10194235

19. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 2002, 346:1119-26. http://amedeo.com/lit.php?id=11948271

20. No authors listed. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 5. Clinical features of cytomegalovirus retinitis at diagnosis. Studies of ocular complications of AIDS Research Group in collaboration with the ACTG. Am J Ophthalmol 1997,124:141-57. http://amedeo.com/lit.php?id=9262538

21. Nokta MA, Holland F, De Gruttola V, et al. Cytomegalovirus polymerase chain reaction profiles in individuals with advanced HIV infection: relationship to CMV disease. J Infect Dis 2002, 185:1717-22. http://amedeo.com/lit.php?id=12085316

22. O'Sullivan CE, Drew WL, McMullen DJ, et al. Decrease of cytomegalovirus replication in HIV infected-patients after treatment with HAART. J Infect Dis 1999, 180:847-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10438377

23. Perry CM, Balfour JA. Fomivirsen. Drugs 1999, 57:375-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10193689

24. Plosker GL, Noble S. Cidofovir: a review of its use in cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Drugs 1999, 58:325-45. http://amedeo.com/lit.php?id=10473024

25. Salzberger B, Hartmann P, Hanses F, et al. Incidence and prognosis of CMV disease in HIV-infected patients before and after introduction of combination antiretroviral therapy. Infection 2005, 33:345-9. http://amedeo.com/lit.php?id=16258865

26. Smith CL. Local therapy for cytomegalovirus retinitis. Ann Pharmacother 1998, 32:248-55. http://amedeo.com/lit.php?id=9496411

27. Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, et al. Causes of visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. Ophthalmology 2006, 113:1441-5. http://amedeo.com/lit.php?id=16781775

28. Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, et al. Incidence of and risk factors for visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. Ophthalmology 2006, 113:1432-40.http://amedeo.com/lit.php?id=16766032

29. Tural C, Romeu J, Sirera G, et al. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in HIV-infected patients. J Infect Dis 1998, 177:1080-3. http://amedeo.com/lit.php?id=9534987

30. Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. Arch Intern Med 1998, 158:957-69. http://amedeo.com/lit.php?id=9588429

31. Wohl DA, Zeng D, Stewart P, et al. cytomegalovirus viremia, mortality, and end-organ disease among patients with AIDS receiving potent antiretroviral therapies. JAIDS 2005, 38:538-544. http://amedeo.com/lit.php?id=15793363

Candidosen

Candidosen sind Infektionen mit hefebildenden Pilzen. Von den bislang bekannten 150 Candida-Spezies machen nur etwa 20 krank. Der mit Abstand häufigste Stamm ist *C. albicans*. Stämme wie *C. tropicalis*, *C. glabrata* und *C. krusei* sind selten, sprechen aber teilweise auf Azole schlechter an. Entgegen landläufiger Meinung sind Azol-Resistenzen insbesondere bei Albicans-Stämmen bislang kein großes Problem (Sanglard 2002).

Eine Candidose ist ein wichtiger Indikator einer Immunschwäche und sollte auch bei gutem Immunstatus Anlass sein, den Beginn einer HAART zu erwägen. Die Soor-Ösophagitis, aber auch der banale Mundsoor treten oft im Gefolge anderer OIs auf. Gerade bei Fieber, das nicht zu den klassischen Symptomen einer Candidose gehört, sollte man deswegen sehr wachsam sein. Bei gutem Immunstatus ist zu bedenken, dass es auch andere Gründe für einen Soor gibt – Alkoholismus und Steroidtherapie sind nur zwei von vielen. Neben der Candidose des Oropharynx und des Ösophagus sind bei Frauen Vaginitiden (die allerdings auch durchaus bei gesunden vorkommen) ein häufiges Problem. Candidämien kommen dagegen bei HIV-Infizierten, auch bei massiver Immunschwäche, nur selten vor.

Klinik

Meist ist der Oropharynx betroffen. Es bestehen Geschmacksstörungen und bisweilen auch ein Brennen auf der Zunge. Weißliche, abstreifbare Belege auf Wangenschleimhaut, Rachenring und Zunge erlauben die Blickdiagnose. Die Zunge alleine ist eher selten betroffen. Gelegentlich besteht eine atrophische Candidose mit nur geröteter Schleimhaut.

Die Soor-Ösophagitis tritt meistens mit oropharyngealer Beteiligung, in einem Drittel der Fälle aber auch ohne Mundsoor auf. Sie macht sich oft durch Dysphagien ("trinken geht, aber das Essen rutscht nicht runter") und retrosternale Schmerzen bemerkbar. Gelegentlich geben die Patienten auch Übelkeit an, Erbrechen tritt dagegen nur selten auf.

Diagnostik

Im Rachenraum genügt eine Blickdiagnose. Ein Abstrich ist meist nicht erforderlich. Auch die Typisierung mit Kultur oder gar Resistenzbestimmung (cave Labor-Unsicherheiten!) machen erst Sinn, wenn ein Therapieversuch mit jeweils Fluconazol und Itraconazol fehlgeschlagen ist. Die orale Candidose ist nicht mit einer oralen Haarleukoplakie (OHL) zu verwechseln. Die weisslichen, haarigen Beläge einer OHL an den seitlichen Zungenrändern sind im Gegensatz zur Candidose nicht abstreifbar! Die OHL wird nicht durch Mykosen, sondern durch EBV induziert und ist, wenn auch harmlos und nicht therapiebedürftig, eine wichtige Marker-Erkrankung für HIV.

Auch die Soor-Ösophagitis kann zunächst klinisch diagnostiziert werden. Dysphagie, retrosternale Schmerzen und ein oraler Soor machen die Diagnose sehr wahrscheinlich. Eine empirische Fluconazol-Therapie spart Kosten (Wilcox 1996)! Eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) wird erst notwendig, wenn die Beschwerden unter Fluconazol persistieren. Um in diesen Fällen eine Fluconazol-refraktäre Soor-

Ösophagitis von einer Herpes- oder CMV-Ösophagitis abzugrenzen, sollten dann immer Proben entnommen werden. Die Bestimmung von Antikörpern oder Antigen im Serum ist dagegen immer überflüssig.

Therapie

Bei noch recht gutem Immunstatus und Erstmanifestation kann man es zunächst mit topischen Antimykotika (gurgeln, Mund spülen und anschließend schlucken!) versuchen. Meistens ist jedoch eine systemische Therapie erforderlich. Sie ist effektiver und schützt länger vor Rezidiven (Pons 1997). Fluconazol ist Mittel der Wahl, meist reicht eine einwöchige orale Therapie (Sangeorzan 1994). Wenn der Soor nach einer Woche persistiert, sollte ein Abstrich gemacht und die Fluconazol-Dosis in einem zweiten Versuch auf bis zu 800 mg erhöht werden.

Erst bei erneutem Fehlversuch und bei Nachweis von Non-Albicans-Stämmen sollte man Itraconazol versuchen, das in rund zwei Drittel der Fälle noch wirkt (Saag 1999). Itraconazol-Suspension ist so gut wirksam wie Fluconazol (Graybill 1998). Angesichts unzuverlässiger Plasmaspiegel und zahlreicher Interaktionen wird Itraconazol von uns nicht primär eingesetzt.

In den letzten Jahren wurden vielversprechende Antimykotika entwickelt. Sie sollten jedoch nur bei offensichtlicher Fluconazol-Resistenz eingesetzt werden. Es gibt keinen Beweis für die Überlegenheit eines speziellen Antimykotikums (Pienaar 2006). Voriconazol dürfte in etwa so effektiv sein wie Fluconazol, wird jedoch möglicherweise nicht so gut vertragen (Ruhnke 1997, Ally 2001). Es eignet sich wie auch Amphotericin B vor allem für multi-azolresistente Mykosen. Auch Caspofungin oder Micafungin, zwei Antimykotika aus der neuen Klasse der Echinocandine, sind gut wirksam (Keating 2001, Villanueva 2001, Arathoon 2002, de Wet 2004). Beide Substanzen, die nur intravenös gegeben werden können, waren in randomisierten Studien bei Soor-Ösophagitiden so wirksam und verträglich wie Fluconazol (Villanueva 2001, de Wet 2004). Die gilt auch für das neue Azol Posaconazol (Vaszquez 2006).

Bei Vorliegen einer Mykose, spätestens aber bei Resistenzproblemen, sollte eine HAART begonnen werden, da bei ausreichender Immunrekonstitution in der Regel auch multiresistente Stämme verschwinden (Ruhnke 2000).

Prophylaxe

Ein Überlebensvorteil konnte bislang für keine Candida-Prophylaxe gezeigt werden (McKinsey 1999, Rex 2000, Goldman 2005). In der wohl größten randomisierten Studie zu dem Thema, die kürzlich publiziert wurde, zeigte sich allerdings sowohl eine Reduktion von Mundsoor-Episoden als auch von invasiven Candidosen durch eine Dauer-Prophylaxe (Goldman 2005). Die Hypothese, wonach durch eine Dauertherapie resistente Non-Albicans-Stämme selektiert werden (Vazquez 2001), wurde übrigens in dieser Studie nicht bestätigt. Azolresistente Candidosen waren jedenfalls im Dauertherapie-Arm nicht häufiger. Aber: Jedem immunsupprimierten Patienten sollte bei jeder Vorstellung in den Mund geguckt werden!

Therapie/Prophylaxe der Candidosen (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: 5-10 Tage
In leichten Fällen	Topisch	z.B. Ampho-Moronal® Lutschtabletten 4 x 1 oder Nystaderm® Suspension 4 x 1 ml (4 x 1 Pip)
Therapie der Wahl	Fluconazol	Diflucan® oder Fluconazol CT/Stada 1 x 1 Kps à 100 mg bei oraler Candidose Diflucan® oder Fluconazol CT/Stada 1 x 1 Kps à 200 mg bei Soor-Ösophagitis (jeweils am ersten Tag doppelte Dosis)
Alternative	Itraconazol	Sempera® 2 x 1-2 Kps. à 100 mg oder Sempera liquid® 2 x 10-20 ml (1 ml = 10 mg)
Prophylaxe		Nicht empfohlen

Literatur

1. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 2001, 33:1447-54. http://amedeo.com/lit.php?id=11577374
2. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiases. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:451-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11796357
3. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. Clin Infect Dis 2004, 39:842-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15472817
4. Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. Am J Med 1998, 104:33-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9528717
5. Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. Drugs 2001, 61:1121-9; discussion 1130-1. http://amedeo.com/lit.php?id=11465873
6. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced HIV infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. Clin Infect Dis 1999, 28:1049-56. http://amedeo.com/lit.php?id=10452633
7. Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2006, 3:CD003940. Review. http://amedeo.com/lit.php?id=16856025
8. Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. Clin Infect Dis 1997, 24:1204-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9195083
9. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000, 30:662-78. http://amedeo.com/lit.php?id=10770728
10. Ruhnke M, Adler A, Muller FM. Clearance of a fluconazole-resistant Candida albicans strain after switching antifungal therapy and initiation of triple therapy for HIV infection. Clin Microbiol Infect 2000, 6:220-3.
11. Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant Candida albicans isolates from oral cavities of patients with HIV infection. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:575-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9055995
12. Saag MS, Fessel WJ, Kaufman CA, et al. Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients. AIDS Res Hum Retroviruses 1999, 15:1413-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10555103
13. Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. Am J Med 1994, 97:339-46. http://amedeo.com/lit.php?id=7942935
14. Sanglard D, Odds FC. Resistance of Candida species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. Lancet Infect Dis 2002, 2:73-85. http://amedeo.com/lit.php?id=11901654
15. Vazquez JA, Peng G, Sobel JD, et al. Evolution of antifungal susceptibility among Candida species isolates recovered from HIV-infected women receiving fluconazole prophylaxis. Clin Infect Dis 2001, 33:1069-75. http://amedeo.com/lit.php?id=11528582
16. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. Clin Infect Dis 2006, 42:1179-86. http://amedeo.com/lit.php?id=16575739
17. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. Clin Infect Dis 2001, 33:1529-35. http://amedeo.com/lit.php?id=11588698
18. Walsh TJ, Gonzalez CE, Piscitelli S, et al. Correlation between in vitro and in vivo antifungal activities in experimental fluconazole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis. J Clin Microbiol 2000, 38:2369-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10835005
19. Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS, Thompson SE 3rd. Fluconazole compared with endoscopy for HIV-infected patients with esophageal symptoms. Gastroenterology 1996, 110:1803-9. http://amedeo.com/lit.php?id=8964406

Tuberkulose

Christiane Schieferstein, Christoph Lange

Mehr als 10 Prozent aller Tuberkuloseerkrankungen weltweit treten bei Menschen mit einer HIV-Infektion auf. Die Tuberkulose ist weltweit die bedeutendste opportunistische Erkrankung bei der HIV-Infektion (UNAIDS 2006). Etwa ein Drittel der aktuell ca. 40 Millionen HIV-infizierten Menschen sind mit *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex (*M. tuberculosis, M. africanum, M. bovis, M. canetti oder M. microti* – MTB) koinfiziert.

Die Zunahme der Tuberkulose in vielen Regionen ist eng mit der HIV-Epidemie verbunden (Corbett 2003). Die Prävalenz von HIV bei TB-Patienten in Afrika liegt bei ca. 40 %, die Inzidenz von Tuberkulose ist dort bei HIV-Positiven mehr als 8 Mal höher als bei HIV-Negativen. In Osteuropa und Asien haben in jüngster Zeit HIV-Infektionen und Tuberkulosefälle deutlich zugenommen (Sonnenberg 2004, Steinbrook 2004, Surendran 2004). Besonders besorgniserregend ist, dass die HIV-Infektion die Verbreitung multiresistenter resistenter MTB-Stämme fördert (Gandhi 2006), die in Osteuropa etwa 10-mal häufiger vorkommen als in Afrika (Dye 2002). Obwohl die HIV-Prävalenz auch in Westeuropa und Nordamerika im letzten Jahrzehnt stetig angestiegen ist, hat in den Ländern, in denen HAART zur Verfügung steht, die Inzidenz der Tuberkulose kontinuierlich abgenommen (Kirk 2000, Girardi 2000). Gerade in Hochprävalenzländern zeigen Studien, daß insbesondere durch die frühe Gabe die Inzidenz der HIV-assozierten Tuberkulose deutlich reduziert werden kann (Nahid 2006). Die gleichzeitige Behandlung von HIV-Infektion und Tuberkulose ist aufgrund von Interaktionen und Nebenwirkungen allerdings kompliziert.

Interaktionen von HIV und MTB

Die Beziehung zwischen der HIV-Infektion und der Tuberkulose ist wechselseitig. Einerseits ist die Anzahl postprimärer Tuberkulosen und die der Reaktivierungen einer latenten Infektion mit MTB bei HIV-infizierten Personen gegenüber HIV-seronegativen Personen um den Faktor 5 - 10 erhöht (Havlir 1999, Badri 2001). Andererseits führt die Tuberkulose zu einem Progress der Immundefizienz bei HIV-infizierten Personen (Toossi 2003). Auch nach Therapie und Ausheilung im frühen Stadium der HIV-Infektion bleiben Morbidität und Mortalität bei diesen Patienten im weiteren Verlauf gegenüber HIV-infizierten Patienten ohne Tuberkulose deutlich erhöht (Manas 2004, Whalen 2000). Während die meisten opportunistischen Infektionen einschließlich aller übrigen Mykobakteriosen meist in fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion auftreten, können HIV-Infizierte unabhängig von der CD4–Zellzahl in allen Stadien an einer Tuberkulose erkranken (Ackah 1995). Die Inzidenz steigt aber mit fortgeschrittenem Immundefekt (Wood 2000). In TB-Hochinzidenzländern kann sich das Risiko bereits im ersten Jahr nach HIV-Serokonversion verdoppeln (Sonnenberg 2005). Welche Faktoren zum Ausbruch einer latenten Tuberkulose führen, ist bislang nicht geklärt.

Klinik

Das Risiko, bei einer Infektion mit MTB an einer Tuberkulose zu erkranken, liegt bei HIV-infizierten Personen bei ca. 8 % pro Jahr verglichen mit einem Lebenszeitrisiko von 5 bis 10 % bei HIV-Negativen (Unaids 2006). Die Pathogenese der Tuberkulose hängt dabei vom Stadium der Immundefizienz ab. Bei den Reaktivierungen latenter MTB-Infektionen in frühen Stadien der HIV-Infektion handelt es sich meist um klassische pulmonale Verlaufsformen mit den Symptomen Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß.

Pulmonale TB: Typisch sind bei Patienten mit CD4-Zellen > 200/µl infiltrative, oberlappen-betonte Beherdungen mit Hohlraumbildungen analog zum Krankheitsbild bei HIV-seronegativen Patienten. Im Sputum sind häufig säurefeste Stäbchen nachweisbar. Mit fortschreitender Immundefizienz treten vermehrt atypische pulmonale Verlaufsformen ohne Kavernenbildung oder tuberkuloide Pleuritiden auf. Bronchopulmonale Symptome wie Husten und Hämoptysen sind dann seltener. Bei etwa 5 % der Patienten, bei denen keine Infiltrate im Röntgen-Thorax-Bild nachweisbar sind, fällt die mikroskopische Sputumanalyse positiv aus (Ackah 1995). Mit zunehmender Immundefizienz treten durch hämatogene und lymphatische Verbreitung der Bakterien auch miliare (Elliott 1993) sowie rein extrapulmonale Verlaufsformen auf (Mayanja-Kizza 2001).

Extrapulmonale TB: Die häufigste Form der extrapulmonalen TB ist die (meist zervikal auftretende) Lymphknotentuberkulose. Die betroffenen Lymphknoten sind oft derb und kaum druckdolent. Abszesse und Fisteln sind häufig. Oft werden die Lymphknotenschwellungen von Allgemeinsymptomen begleitet. Die Diagnose einer tuberkulösen Meningitis ist wegen der oft unspezifischen Prodromalsymptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen häufig schwierig zu stellen. Mit meningealen Symptomen treten gleichzeitig subfebrile Temperaturen auf. Da in der Regel die basalen Hirnhäute betroffen sind, kommt es häufig zu Ausfällen der Hirnnerven, vor allem des N. oculomotorius und des N. abducens. Es können Mono-, Hemi- oder Paraparesen und epileptische Anfälle vorkommen. In Zweifelsfällen sollte rasch eine Lumbalpunktion durchgeführt werden.

Bei fiebernden Patienten mit abdominellen Schmerzen und Aszites muss eine Peritonealtuberkulose differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Bei einer Miliartuberkulose sieht man im Röntgen-Thorax eine an Hirsekörner (Milium effusum = Hirse) erinnernde noduläre Zeichnungsvermehrung. Die miliare TB ist radiologisch nicht von einer pulmonalen Kryptokokkose (selten in Deutschland) zu unterscheiden. Oft sind radiologische Veränderungen auch an den Meningen, der Leber und der Milz darstellbar. Auch die Nebennieren (Morbus Addison! - Nachweis durch Synacthen®-Test) können beteiligt sein.

Weitere Formen der extrapulmonalen Tuberkulose sind: Perikarditis, osteoartikuläre TB, urogenitale TB oder Haut TB. Praktisch jedes Organ kann von einer Tuberkulose betroffen sein.

Diagnose

Die Stufendiagnostik unterscheidet sich bei HIV-seropositiven Patienten nicht vom üblichen Vorgehen (Lange 2004). Differentialdiagnostisch ist die TB insbesondere gegenüber nicht tuberkulösen Mykobakteriosen, Lymphomen, malignen Erkrankungen, einer Kryptokokkose und der Sarkoidose abzugrenzen. Die Diagnose wird klinisch, mikrobiologisch, immunologisch und radiologisch gestellt. Sputum und andere biologische Materialien werden im Anschluss an eine Ziehl-Neelsen (ZN)-Färbung mikroskopisch nach säurefesten Stäbchen untersucht. Die Spezifität der Sputummikroskopie ist allerdings gering. Bei etwa 50 % der Patienten mit kulturellem Nachweis von MTB im Sputum oder Bronchialsekret sind auch in drei an verschiedenen Tagen gewonnenen Sputumproben keine säurefesten Stäbchen nachweisbar – für den Nachweis müssen mindestens 5.000-10.000 Mykobakterien/ml vorhanden sein. Eine Abgrenzung zu nicht-tuberkulösen Mykobakterien ist mikroskopisch nicht möglich. Bei Nachweis von säurefesten Stäbchen im Sputum sollte der Patient in jedem Fall stationär behandelt und isoliert werden. Innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung – auch ohne den kulturellen Nachweis von MTB – liegt nach dem Infektionsschutzgesetz in Deutschland eine Meldepflicht vor. Die Isolation sollte bis zum wiederholten (z. B. 3 x ZN-negative Sputen an verschiedenen Tagen) Nachweis ZN-negativer Sputen (oder bis zum Ausschluss einer TB durch die Kultur nicht-tuberkulöser Mykobakterien) aufrecht gehalten werden. Patienten mit multiresistenter Tuberkulose werden in unserer Klinik bis zur kulturellen Sputumnegativierung stationär behandelt. Verbindliche Richtlinien für die Dauer der Isolation existieren aber nicht. Für die stationäre Versorgung infektiöser Patienten eignen sich besonders Zentren, die über Infektionsstationen mit Unterdruckräumen verfügen. Bei klinischem Verdacht auf eine Lungentuberkulose werden wenigstens drei morgendliche Sputumproben von verschiedenen Tagen untersucht. Ist es den Patienten nicht möglich, Sputum zu produzieren, kann man mittels Inhalation hypertoner Kochsalzlösung die Sputumproduktion provozieren. Alternativ kann mit einer Magensonde am frühen Morgen Magensaft aspiriert und auf über Nacht geschluckte Mykobakterien untersucht werden. Dieser sollte vor dem Transport ins Labor in Phosphatpuffer asserviert werden. Bei HIV-Patienten mit schwerem Immundefekt ist die Wahrscheinlichkeit einer positiven Sputumprobe vermindert.

Bei fehlendem mikroskopischen Erregernachweis und der Verdachtsdiagnose einer Tuberkulose ist in der Regel eine Lungenspiegelung indiziert. Bronchoskopisch gewonnenes Bronchialsekret ist zwar induziertem Sputum zur Diagnose einer Tuberkulose bei HIV-infizierten Personen nicht überlegen (Conde 2000), aber zur Differenzierung gegenüber anderen Erkrankungen bei mikroskopisch-negativen Befunden ist die Bronchoskopie i. d. R. unerlässlich (Narayanswami 2003), Außerdem kann die histologische Bewertung von transbronchialen Biopsien dazu beitragen, die Diagnose einer Tuberkulose durch den Nachweis von verkäsenden Granulomen/ Riesenzellen oder säurefester Stäbchen zu erhärten. Nach der Bronchoskopie sollte am Folgetag erneut Sputum untersucht werden, da diese Proben häufig den Nachweis säurefester Stäbchen erbringen, selbst wenn die Bronchiallavage negativ ist. Für die Diagnose einer extrapulmonalen TB sollten je nach Lokalisation biologische Proben gewonnen werden, z. B. Heparinblut, Urin (drei morgendliche Proben), Liquor, Pleura-, Peritoneal- und Perikardflüssigkeiten. Auch Biopsien von

Lymphknoten, Pleura, Peritoneum, Synovia, Perikard etc. kommen in Frage. Der Goldstandard ist der kulturelle Nachweis von Tuberkulosebakterien in Flüssigmedien (ca. 2-4 Wochen) oder Festmedien (ca. 3-5 Wochen). Bei fehlendem mikroskopischen Nachweis von säurefesten Stäbchen wird eine Probe erst nach 6-8 Wochen als kulturell negativ gewertet. Nicht-tuberkulöse Mykobakterien wachsen oft sehr viel schneller und werden in spezialisierten Laboratorien in der Regel innerhalb von 2 Wochen diagnostiziert. Eine Resistenztestung ist bei kulturellem Nachweis von MTB immer erforderlich.

Neben diesen Verfahren gibt es Testsysteme, mit deren Hilfe Mykobakterien-Nukleinsäure (z. B. PCR) innerhalb kurzer Zeit identifiziert werden können. Mit der MTB-PCR können in Sputumpräparaten, in denen mikroskopisch säurefeste Stäbchen beobachtet wurden, Tuberkulosebakterien mit einer Sensitivität von > 95 Prozent nachgewiesen werden. In den mikroskopisch negativen Präparaten fällt die Sensitivität der PCR aber auf 40–77 % ab (Barnes 1997). Die PCR eignet sich vor allem zur raschen Differenzierung gegenüber nicht-tuberkulösen Mykobakterien. Bei der extrapulmonalen TB wie z. B. bei der TB-Meningitis, bei der eine schnelle Diagnosesicherung notwendig ist, aber auch bei der pleuralen, abdominellen oder urogenitalen TB ist die PCR eine sinnvolle Ergänzung zu den Routinemethoden. Hierzu sollten die Biopsien nicht in Formalin, sondern in „HOPE“ (Hepes-glutamic acid buffer mediated organic solvent protection effect) fixiert werden (Olert 2001).

Da mit der Methode der Nukleinsäureamplifikation eine Reihe falsch-negativer und selten auch falsch-positive Befunde erhoben werden, ist das Ergebnis einer PCR-Untersuchung immer kritisch zu interpretieren. Ein positiver Tuberkulin-Hauttest (THT) kann einen früheren Kontakt mit MTB anzeigen. Der Tuberkulin-Hauttest ist aufgrund der hohen Rate falsch-negativer Befunde bei HIV-Patienten insbesondere bei fortgeschrittenem Immundefekt diagnostisch allerdings nur sehr eingeschränkt verwertbar (Fisk 2003). Bei BCG-Impfung und Infektion mit anderen Mykobakterien kann er auch falsch-positiv ausfallen. Der Test sollte nur nach dem Verfahren von Mendel-Mantoux durchgeführt werden, und zwar streng intradermal (!) am Unteram. Das einzige in Deutschland zugelassene Präparat zur intradermalen Hauttestung ist seit Herbst 2005 das Tuberkulin RT-23 des Statens-Serums-Institut (Kopenhagen). Zwei internationale Einheiten (=0,04 µg Tuberkulin PPD RT23) entsprechen 10 TE (Tuberkulineinheiten) des früher in Deutschland verwendeten Tuberkulin GT (Chiron-Behring-Vaccines) und 5 internationalen Einheiten des amerikanischen Purified Protein Derivative – Standard (PPD-S).

Nach 48 bis 72 Stunden wird der Durchmesser der Induration mit der „Kugelschreibermethode“ ermittelt (Sokal 1975). Dabei fährt man mit einem Kugelschreiber mit leichtem Druck auf der Haut von lateral und medial auf das Zentrum der Induration zu. Die Punkte, an denen die Induration beginnt und der Kugelschreiber abstoppt, werden in der Querachse des Unterarms vermessen. Durch das Herabsetzen des Cutoff-Wertes bei HIV-Patienten von 10 auf 5 mm Durchmesser soll die Zahl der falsch-negativen THT verringert werden; da diese jedoch durch Anergie (nach dem Alles- oder Nichts- Prinzip) verursacht wird, ist der Nutzen dieser Maßnahme begrenzt (Cobelens 2006).

Seit 2004 gibt es auch für Deutschland offizielle Empfehlungen zur Therapie der latenten Tuberkuloseinfektion (siehe unten).

Neuere Verfahren zur Bestätigung einer MTB-Sensibilisierung durch den Nachweis *M. tuberculosis* spezifischer T-Lymphozyten in biologischen Präparaten sind dem Tuberkulin-Haut-Test in der Diagnose der latenten Tuberkuloseinfektion überlegen. Dazu zählen z. B. T.SPOT-TB (ELISPOT) oder QuantiFERON-TB Gold in Tube (ELISA) zum Nachweis einer γ-Interferon Sekretion (T-cell Interferon γ release assays – TIGRAs) nach Kontakt mit den Antigenen ESAT-6 oder CFP-10.

In ersten Vergleichsstudien unter immunsupprimierten Patienten ist die Sensitivität des ELISPOTs an Lymphozyten aus dem Blut signifikant höher als beim ELISA oder beim THT (Ferrara 2006). Es ist bislang ungeklärt, ob Patienten mit einem fortgeschrittenen Immundefekt und einer latenten oder aktiven Tuberkulose auch über den MTB-spezifischen ELISPOT oder ELISA besser identifiziert werden. Die Diagnose einer aktiven Tuberkulose kann bei fehlendem Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum durch den Nachweis MTB-spezifischer T-Zellen aus der BAL im ELISPOT mit hoher Sensitivität und Spezifität gestellt werden, allerdings ist das Verfahren noch nicht für HIV-seropositive Patienten erprobt (Jafari 2006). Seit kurzer Zeit sind diese Testsysteme in Deutschland kommerziell erhältlich.

Die radiologischen Veränderungen der Tuberkulose sind oft nicht spezifisch und können sehr variieren, andere pneumologische Krankheitsbilder imitieren oder auch gänzlich fehlen. Klassische Befunde sind unscharf abgegrenzte Lungeninfiltrationen mit kavernösen Einschmelzungen vor allem in den Oberlappen, bilaterale Infiltrate, Kalzifikationen durch alte abgeheilte Läsionen, alte narbig-fibrotische Lungenveränderungen mit streifigen Indurationen und zirrhotische Kranialraffung der Hili; bei Miliartuberkulose ferner feinfleckige, disseminierte (miliare) Lungeninfiltrationen. Bei fortgeschrittenem Immundefekt kann frühzeitig ein Pleuraerguss auch ohne pulmonale Infiltrate auftreten. Wir empfehlen bei allen unsicheren Befunden eine CT-Thorax-Untersuchung vor Beginn einer Therapie. Ein Röntgen-Thorax sollte auch bei Verdacht auf eine extrapulmonale TB angefertigt werden, da häufig gleichzeitig eine Lungen-TB besteht. Ergänzend sollte sonographisch nach intraabdominellen Abszessen, Darmwandverdickungen und Aszites gesucht werden.

Therapie

Trotz Immundefizienz kann die unkomplizierte Tuberkulose bei den meisten HIV-Patienten mit einer Standardtherapie über 6 Monate erfolgreich behandelt werden.

Die Medikamente der ersten Wahl der Tuberkulose sind Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid und Streptomycin. Isoniazid und Rifampicin sind die potentesten Medikamente. Streptomycin kann nur intramuskulär oder intravenös verabreicht werden und wird daher nur noch bei Kontraindikationen gegen die vier anderen Medikamente, bei Resistenzen oder bei Unverträglichkeiten verwendet.

Um eine Resistenzentwicklung zu vermeiden, sollte eine aktive TB anfänglich immer mit einer Kombinationstherapie aus vier Substanzen behandelt werden. Standard ist die zunächst zweimonatige Gabe einer Vierfachkombination von Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol und Pyrazinamid, gefolgt von mindestens vier Monaten Rifampicin und Isoniazid. Um einer peripheren Polyneuropathie vorzubeugen, muss Isoniazid mit Vitamin B6 (Pyridoxin) kombiniert werden, beide Substanzen sind in fixer Kombination erhältlich. Mit den Kombinationen Rifampicin/Isoniazid (Rifinah®) bzw. Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid (Rifater®) lassen sich Tabletten

sparen. Die tägliche Gabe ist wichtig - eine intermittierende Therapie führt zu einer höheren Rate von Therapieversagen (Weimer 2005, Li 2005).

Die Dauer der Infektiosität der Patienten nach Einleitung einer antituberkulösen Therapie hängt vom Ausmaß der pulmonalen Herde ab. Unter der Therapie muss das Sputum regelmäßig (anfänglich in wöchentlichen Abständen) untersucht werden. Wenn mikroskopisch wiederholt keine säurefesten Stäbchen mehr nachweisbar sind, ist die Ansteckungsgefahr gering. Meistens lassen sich aber noch über einige Wochen nach der mikroskopischen Sputumnegativierung Tuberkulosebakterien aus dem Sputum anzüchten.

Auch nach Negativierung der Kulturen sind monatliche Sputumuntersuchungen bis zum Ende der Therapie ratsam. Rezidive treten vor allem bei fehlender Compliance, zu kurzer Therapiedauer oder Resistenzen auf (Sonnenberg 2001, Korenromp 2003). Individuell kann daher eine Verlängerung der Therapie auf neun oder mehr Monate notwendig werden. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn die Sputumkulturen nach zwei Monaten Therapie noch positiv sind. Rezidive nach erfolgreicher Therapie treten bei HIV-Infizierten häufiger auf als bei HIV-seronegativen Personen (Sonnenberg 2001). Wenn initial keine Standardtherapie verwendet wurde, sollte immer mindestens neun Monate behandelt werden.

Vor und während der Behandlung sind bei Ethambutol die Kontrolle des Farbsehens (z. B. mit standardisierten Farbtafeln), bei Streptomycin audiometrische Kontrollen notwendig. Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz müssen die Ethambutol- und Pyrazinamiddosen angepasst werden. Bei Lebererkrankungen oder einer medikamentös induzierten Hepatitis ist die Auswahl der Medikamente schwierig, da Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid Leberschäden hervorrufen können. Alternativ ist eine Therapie mit Ethambutol, Streptomycin und Reservemedikamenten wie Ofloxacin oder Moxifloxazin, Cycloserin und ggf. Linezolid möglich. Eine solche Behandlung, die sich nicht von der Behandlung der multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB) unterscheidet, sollte in einem erfahrenen Zentrum eingeleitet werden.

Unter antituberkulotischer Therapie sind Kontrollen des Blutbilds, der Leberwerte und des Serum-Kreatinins in anfänglich wöchentlichen, später z. B. vierwöchentlichen Abständen erforderlich. Unter Pyrazinamid-Therapie kommt es regelmäßig zu einer Erhöhung der Harnsäure im Serum. Bei Arthralgien ist dann eine zusätzliche Therapie mit Allopurinol und je nach Symptomatik mit nichtsteroidalen Antiphlogistika indiziert. Allerdings können Arthralgien auch durch Rifampicin oder Rifabutin hervorgerufen werden.

Die durch MTB getriggerte und über Zytokine vermittelte Immunaktivierung, die die virale HIV-Replikation fördert und so die HIV-Infektion negativ beeinflusst, wird nicht durch eine adjuvante Steroidtherapie gebessert. Eine Studie zeigt, dass unter systemisch wirksamer Steropidtherapie häufig Nebenwirkungen auftreten, ohne dass die Mortalität gesenkt wird (Mayanja-Kizza 2005).

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen sind ein häufiges Problem der antituberkulösen Therapie. Schwere (Grad III/ IV) Nebenwirkungen treten bei HIV-Positiven deutlich häufiger auf (in einer Studie 40 % gegenüber 26 % bei HIV-Negativen), dennoch wird die

Therapie bei HIV-Patienten nicht häufiger abgebrochen (Breen 2006). Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen der Medikamente sind in Tabelle 1 aufgelistet. Wenn bei leichten Nebenwirkungen nicht umgestellt wird (z. B. Leberwerterhöhung < 3 x obere Norm), ist eine engmaschige Verlaufskontrolle notwendig!

Tabelle 1: Antituberkulöse Medikamente

Medikament	Dosierung Tagesdosis	Unerwünschte Wirkungen	Interaktionen / Bemerkungen
Rifampicin (RMP) Eremfat®, Rifa® Rifater®	10 mg / kg also: > 50 kg: 600 mg < 50 kg: 450 mg (max. 600 mg/d)	Leberwerterhöhung, cholestatischer Ikterus, toxische Hepatitis, Allergien, Fieber, gastrointestinale Symptome, Rotfärbung von Körperflüssigkeiten, Thrombopenie	Vielzahl von Interaktionen, reduziert die Wirksamkeit oraler Kontrazeption. Cave Kombination mit PI oder NNRTI Leberwertkontrollen
Rifabutin (RB) Mycobutin®	300 - 450 mg/d	Rotfärbung von Körperflüssigkeiten, Uveitis, Myelotoxizität, Leberwerterhöhung, Arthralgien, gastrointestinale Symptome	Dosis halbieren in Kombination mit NFV, APV, IDV, LPV, RTV; mit LPV/r auf 3 x 150 mg/ Woche reduzieren; in Kombination mit EFV-Dosis erhöhen, Kontraindikation DLV. Leberwertkontrollen
Isoniazid (INH) Isozid® Isozid comp®	5 mg/kg max. 300 mg/d Immer Gabe von Vitamin B6!	PNP, Hepatitis, Leberwerterhöhung, Psychosen, ZNS-Symptome, Krampfanfälle	Cave D4T, DDI, Alkohol, Leberschäden
Ethambutol (EMB) Myambutol®	40-55kg:800 mg/d 56-75kg:1,2 g/d 76-90kg:1,6 g/d	Neuritis nervi optici, Hyperurikämie, periphere Neuropathie (selten)	Augenärztliche Kontrollen, kontraindiziert bei Opticusläsionen, Antazida vermindern die Resorption
Pyrazinamid (PZA) Pyrafat®	ca. 30 mg/kg	Arthralgien, Hyperurikämie, Hepatitis, Leberwerterhöhung, gastrointestinale Symptome	evtl. wegen Erhöhung der Harnsäure Gabe von Allopurinol, Leberwertkontrolle
Streptomycin (SM) Streptomycin®	0,75 - 1 g Kumulative Maximaldosis 50 g > 50 kg: 1 g < 50 kg: 0,75 g	Ototoxizität, Störung des N. vestibularis, Nephrotoxizität, Allergien, Schwindel, Hautreaktion, Blutbildveränderungen	Audiometrie, Kumulativdosis nicht überschreiten, Kontrolle der Nierenwerte Nicht in der Schwangerschaft
Capreomycin Capastat®	15 – 30 mg/kg/d max. 1 g/d Kumulative, maximale Dosis 50 g > 50 kg: 1 g < 50 kg: 0,75 g	Nephrotoxizität, Pseudo-Schwartz-Bartter-Syndrom, Ototoxizität	Audiometrie, Kumulativdosis nicht überschreiten, Kontrolle der Nierenwerte Nicht in der Schwangerschaft

Tabelle 1: Antituberkulöse Medikamente

Medikament	Dosierung Tagesdosis	Unerwünschte Wirkungen	Interaktionen / Bemerkungen
Prothionamid (PTH) Peteha®	0,75 g - 1 g/d	ZNS-Symptome, Leberschäden, gastrointestinale Beschwerden	Dosis einschleichen; Kontrolle der Leberwerte
Moxifloxacin (MOX) Avalox®	400 mg/ d	Gastrointestinale Beschwerden, Schwindel, Kopfschmerzen, Halluzinationen	bislang kaum Resistenzen
Ciprofloxacin (CFL) Ciprobay®	2 x 500 oder 750 mg/d	Gastrointestinale Beschwerden, ZNS-Störungen, Achillessehnenruptur (selten)	Für Kinder nicht zugelassen (aber wohl relativ sicher, bei Erwachsenen Moxifloxacin bevorzugen
Cycloserin	10 – 15 mg/kg d max. 1000 mg/d	ZNS-Störungen, Angststörungen, Verwirrtheit, Kopfschmerzen	Verstärkt ZNS-NW von INH und PTH, meist in den ersten 2 Wochen. Kontraindiziert bei Epilepsie.
Linezolid Zyvoxid®	600 mg 2x tgl.	Anämie, Thrombozytopenie, ZNS-Störungen	Keine randomisierten Studien, sehr teuer

Schwere Nebenwirkungen sollten immer stationär behandelt werden. Treten bei Streptomycin ein Hörverlust, bei Ethambutol Sehveränderungen und bei Rifampicin Nierenversagen, Schock oder Thrombozytopenie auf, dürfen diese Medikamente unter keinen Umständen erneut gegeben werden. Die Therapie muss dann mit anderen Medikamenten fortgeführt werden.

Im Falle einer toxischen Hepatitis sollte die Therapie bis zum Rückgang des Ikterus und der Leberwerte ausgesetzt werden. Oft ist es möglich, die Behandlung mit dem auslösenden Medikament – meist Isoniazid, Rifampicin oder Pyrazinamid – einschleichend wieder zu beginnen, ohne dass es erneut zu einer Hepatitis kommt.

Wenn alle Medikamente, die für die aufgetretenen Nebenwirkungen möglicherweise verantwortlich waren, abgesetzt wurden und die Symptome rückläufig sind, sollten die Substanzen einzeln wieder eingeführt werden. Man beginnt mit den Substanzen, die am wenigsten als Auslöser der Nebenwirkungen in Frage kommen. Weiterhin ist es sinnvoll, mit einer kleinen Dosis zu starten (s. Tabelle 2), diese dann zu erhöhen und nach drei Tagen eine weitere Substanz hinzuzufügen. Als Letztes sollte die am wahrscheinlichsten für die Reaktion in Betracht kommende Substanz angesetzt werden. Ist Pyrazinamid, Ethambutol oder Streptomycin für die Reaktion am ehesten verantwortlich, sollte die Therapie ohne diese Substanzen fortgeführt werden. In solchen Fällen ist es in der Regel notwendig, die Therapiedauer zu verlängern.

Tabelle 2: Wiederbeginn einer antituberkulösen Therapie nach unerwünschten Wirkungen

Medikament	Tag 1	Tag 2	Tag 3
INH	50 mg	300 mg	300 mg
Rifampicin	75 mg	300 mg	Standarddosis
Pyrazinamid	250 mg	1g	Standarddosis
Ethambutol	100 mg	500 mg	Standarddosis
Streptomycin	125 mg	500 mg	Standarddosis

ART und Therapie der Tuberkulose

Durch HAART wurde die Morbidität und Mortalität bei HIV-seropositiven Personen mit einer Tuberkulose deutlich gesenkt (Dheda 2004). Bei HIV/MTB-koinfizierten Patienten mit einer Standardtherapie der Tuberkulose über sechs Monate ein vergleichbarer Behandlungserfolg erzielt werden wie bei HIV-seronegativen Patienten (Burman 2001, Chaisson 1996, Hung 2003).

In der Praxis ist die synchrone Behandlung mit ART und Tuberkulostatika problematisch. Unter gleichzeitiger ART entwickeln 25-60 % der Patienten mit HIV-assoziierter Tuberkulose ein Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) (Breton 2004, Lawn 2005, Michailidis 2005). Dabei kommt es zu einer Exazerbation der Symptome mit Fieber, Lymphadenopathie und neuen pulmonalen Infiltraten. Patienten mit CD4-Zellen unter 100/µl, raschem Anstieg in den ersten Monaten und Patienten mit disseminierter TB sind häufiger von einem IRIS betroffen. Ursächlich ist eine überschießende Immunantwort von T-Helferzell-1 (TH-1) gegen mykobakterielle Antigene (Bourgarit 2006). Auch bei HIV-seropositiven Patienten mit latenter MTB-Infektion ist nach Beginn einer ART mit einem u.U. lebensbedrohlichen IRIS zu rechnen (Breen 2005). Mit ART-Beginn sollten Patienten mit einer HIV/MTB-Koinfektion unbedingt engmaschig überwacht werden. Bei einem IRIS führt eine rechtzeitig eingeleitete Steroidtherapie in der Regel rasch zum Rückgang der Symptome.

Daneben erschweren Adhärenzprobleme durch die hohe Zahl unterschiedlicher Präparate sowie Arzneimittelinteraktionen die gleichzeitige Therapie der HIV- und MTB-Infektion. Sowohl Rifampicin als auch PIs werden über das Enzym Cytochrom P450-3A metabolisiert. Da die Medikamentenspiegel deshalb nicht kalkulierbar sind, wird eine gleichzeitige Behandlung von Rifampicin und PIs (Ausnahmen: Ritonavir ± Saquinavir oder Ritonavir-hypergeboostertes Lopinavir) nicht empfohlen (Updated Guidelines 2004) (Tabelle 3). Für die Behandlung der HIV-Infektion steht damit nur eine Kombination aus 2 NRTIs mit dem NNRTI Efavirenz oder die suboptimale Kombination aus 3 NRTIs zur Verfügung. Alternativ zu Rifampicin kann Rifabutin als schwächerer Induktor des Cytochrom P450-3A auch in Kombination mit PIs verwendet werden, allerdings müssen dabei Dosisanpassungen der Medikamente beachtet werden (Tabelle 4).

Über die Sicherheit einer Kombination von Rifamycinen mit den neueren antiretroviralen Medikamenten T-20 und Tenofovir liegen bisher nur wenig Daten vor, beide werden allerdings nicht über Cytochrom P450-3A verstoffwechselt (Patel 2005). Bei gesunden Probanden zeigten sich keine Veränderung der Plasmakonzentrationen bei gleichzeitiger Gabe von Tenofovir und Rifampicin, so dass hier möglicherweise keine Dosisanpassung notwendig ist (Droste 2005).

Tabelle 3: Dosisanpassungen bei synchroner Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten und Rifampicin (nach Updated Guidelines 2004, modifiziert nach Manosuthi 2005*)

	Dosisanpassung der antiretroviralen Medikamente	**Rifampicin-Dosis**
(Fos)-Amprenavir	sollten nicht gemeinsam gegeben werden	
Atazanavir	sollten nicht gemeinsam gegeben werden	
Indinavir	sollten nicht gemeinsam gegeben werden	
Nelfinavir	sollten nicht gemeinsam gegeben werden	
Ritonavir	keine	600 mg/d
Saquinavir	sollten nicht gemeinsam gegeben werden	
Lopinavir/Ritonavir	Lopinavir 400 mg alle 12 h und Ritonavir 100 mg alle 12 h plus weitere Extratabletten Ritonavir 300 mg alle 12 h	600 mg/d
Saquinavir/ Ritonavir	Saquinavir 400 mg alle 12 h, Ritonavir 400 mg alle 12 h	
Efavirenz	600* - 800 mg/d	600 mg/d
Nevirapin	200 mg alle 12 h	600 mg/d
Delavirdin	sollten nicht gemeinsam gegeben werden	

Die Behandlung der Tuberkulose hat in jedem Fall Vorrang. Bei Patienten mit CD4-Zellen < 100/µl sollte HAART so schnell wie möglich begonnen werden (Dean 2002). Aufgrund der sich potenzierenden Nebenwirkungen und der Schwierigkeit, diese klinisch auseinander zu halten, sollte zumindest in den ersten 14 Tagen einer Tuberkulosetherapie auf eine ART verzichtet werden. Nur bei guter Verträglichkeit der TB–Medikation sollte mit ART begonnen werden. Bei klinisch stabilen Patienten mit 100-200 CD4-Zellen/µl kann in der Regel bis zur Umstellung auf zwei Medikamente nach zwei Monaten gewartet werden. Bei Patienten mit über 200 CD4-Zellen/µl wird empfohlen, die ART nach Beendigung der antituberkulösen Therapie zu beginnen. HIV-infizierte Patienten, die bereits mit einer erfolgreichen ART behandelt werden und an einer Tuberkulose erkranken, sollten diese fortsetzen und eventuell modifizieren (Dean 2002).

Patienten mit fortgeschrittenem Immundefizit haben insbesondere in Ländern mit hoher TB-Prävalenz trotz ART ein hohes Risiko, eine Tuberkulose zu entwickeln (Lawn 2005a, b, Bonnet 2006). Trotz numerischer Rekonstitution der CD4-Zellen ist die funktionelle Rekonstitution des T-Helferzellpools unvollständig, wenn eine antiretrovirale Therapie erst in fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion begonnen wird (Lange 2003, Sutherland 2006).

Der wichtigste Faktor für den Erfolg der TB-Therapie ist die Adhärenz. Bei Non-Adhärenz drohen Resistenzen und Rezidive sowie die Weiterverbreitung der TB. Die WHO empfiehlt für alle Patienten eine kontrollierte Einnahme der Therapie unter direkter Aufsicht des betreuenden Personals (DOT – directly observed therapy). Die DOT ist auch in Deutschland bei bestimmten Risikogruppen sinnvoll – zum Beispiel bei Drogenabhängigkeit. Bei gleichzeitiger Substitution mit Methadon kann allerdings durch die Enzyminduktion eine Dosiserhöhung von Methadon notwendig werden.

Tabelle 4: Dosisanpassungen bei synchroner Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten und Rifabutin (nach Updated Guidelines 2004)

	Dosisanpassung der antiretroviralen Medikamente	**Rifabutin-Dosis**
Fosamprenavir/Amprenavir	Keine	↓ 150 mg/d oder 300 mg 3x /Woche
Atazanavir	Keine	↓ 150 mg/alle 2 Tage oder 150 mg 3x /Woche
Indinavir	↑ 1000 mg alle 8 h	↓ 150 mg/d oder 300 mg 3x /Woche
Nelfinavir	↑ 1000 mg alle 8 h	↓ 150 mg/d oder 300 mg 3x /Woche
Ritonavir	Keine	↓ 150 mg/alle 2 Tage oder 150 mg 3x /Woche
Saquinavir	sollten nicht gemeinsam gegeben werden	
Lopinavir/Ritonavir	Keine	↓ 150 mg/alle 2 Tage oder 150 mg 3x /Woche
Ritonavir und Amprenavir, Fosamprenavir, Atazanavir, Indinavir oder Saquinavir	Keine	↓ 150 mg/alle 2 Tage oder 150 mg 3x /Woche
Efavirenz	Keine	↑ 450 mg/d oder 600 mg 3x /Woche
Nevirapin	Keine	↑ 300 mg/d oder 300 mg 3x /Woche
Delavirdin	sollten nicht gemeinsam gegeben werden	

Therapie der latenten Tuberkuloseinfektion

HIV-Infizierte mit **positivem** Mendel-Mantoux-Test (latente Infektion mit MTB - LTBI) haben ein erhöhtes Risiko, an einer aktiven TB zu erkranken. In mehreren randomisierten Studien konnte durch eine INH-Monotherapie eine Tuberkuloseerkrankung vermieden werden (Bucher 1999).

ART-naive Patienten mit **negativem** Mendel-Mantoux-Test profitieren hingegen weder von einer Therapie der latenten Tuberkulose (Bucher 1999) noch von einer Sekundärprophylaxe nach bereits durchgemachter Tuberkulose (Churchyard 2003). In diesen Fällen hat die Chemoprophylaxe auch keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität (Woldehanna 2004). Wie sich die Prognose HIV-infizierter Patienten mit latenter Tuberkulose unter antiretroviraler Therapie verändert, muss in prospektiven Studien genauer untersucht werden. In Hochinzidenzländern der Tuberkulose konnte eine Therapie aller HIV-seropositiven Personen mit INH über 6 Monate nur dazu beitragen, die Inzidenz der Tuberkulose von 11,9 auf 9,0/100 Personenjahre zu senken (Grant 2005). Für eine effektive Kontrolle der Tuberkulose in dieser Population sind aber bessere diagnostische Verfahren als der Tuberkulin-Hauttest (z. B. TIGRAs) und die Möglichkeiten zur Therapie der MDR-TB notwendig. In Deutschland sollten immunsupprimierte Patienten mit positivem Mendel-Mantoux-Test über neun Monate mit INH (+ Pyridoxin) behandelt werden. Die zweimonatige Therapie mit Rifampicin und Pyrazinamid wird aufgrund der wesentlich höheren Toxizität (vor allem Leberschädigung inkl. tödlicher Fälle) nicht mehr empfohlen

(Schaberg 2004). Dies wurde auch durch ein Cochrane-Review bestätigt, nach dem kürzere Regime mit mehreren Medikamenten deutlich häufiger wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden mussten (Woldehanna 2004). Andere Studien zeigten jedoch, daß zumindest die kurzzeitige Gabe von Rifampicin und Pyrazinamid nicht mit einer relevanten Lebertoxizität verbunden war (Gordin 2004).

Antibiotikaresistente TB

Obwohl die Prävalenz der Tuberkulose in Deutschland in den letzten Jahren bei ca. 10/100.000 weitgehend unverändert ist, ist die Zahl der Tuberkulosen mit mehrfach- und multiresistenten Mykobakterien (MDR-Tuberkulose Multiresistenz = INH und Rifampicin resistent) angestiegen. Bei den Neuerkrankungen der Tuberkulose in Deutschland waren im Jahr 2004 immerhin 13,9 % der MTB–Isolate resistent gegen eines der Standardmedikamente, in 2,5 % der Fälle lag eine Multiresistenz vor (RKI 2006). Mit einer deutlich steigenden Zahl von HIV-infizierten Migranten mit antibiotikaresistenter Tuberkulose ist zu rechnen. So liegt in den baltischen Staaten die Rate der INH-resistenten Stämme aktuell bei >25 % (Morozova 2003).

Neben den multiresistenten Tuberkulose-Stämmen (MDR) treten zunehmend extensiv resistente Stämme (XDR), die sowohl gegen die Mittel der ersten Wahl (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol und Streptomyzin) als auch gegenüber Flurochinolonen und Aminoglykosiden resistent sind. Erkrankungen mit diesen Stämmen haben eine sehr hohe Mortaliät. In Südafrika kam es 2006 unter HIV-seropositiven Patienten zu einem Ausbruch mit 53 Fällen von XDR-Tuberkulose, von denen 52 Patienten im Median nach 16 Tagen starben (Gandhi 2006). In den USA sind 4 % der multiresistenten MTB-Stämme XDR-TB. Diese Entwicklung kann schwerwiegende Folgen haben, so dass Diagnose und Therapie der TB dringend weiter verbessert werden müssen.

Angesichts der zunehmenden Resistenzen wird auch die Auswahl der richtigen Medikamente immer problematischer. Aufgrund der schwierigen Therapie und der schlechten Prognose sollten Patienten mit einer multiresistenten TB nur in spezialisierten Zentren behandelt werden. Sie sollten nicht entlassen weden bevor sie mehrfach negative Sputumkulturen produziert haben.

Literatur

1. Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. Lancet 1995; 345:607-10. http://amedeo.com/lit.php?id=7898177
2. Badri M, Ehrlich R, Wood R, et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5:225-32. http://amedeo.com/lit.php?id=11326821
3. Barnes PF. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: progress but no gold standard. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1497-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15220119
4. Bonnet MM, Pinoges LLP, Varaine FFV, et al. Tuberculosis after HAART initiation in HIV-positive patients from five countries with a high tuberculosis burdon. AIDS 2006; 20:1275-79. http://amedeo.com/lit.php?id=16816556
5. Bourgarit A, Crcelain G, Martinez V, et al. Explosion of a tuberculin-specific TH1 immuneresponse induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV-coinfected patients. AIDS 2006; 20:F1-F7. http://amedeo.com/lit.php?id=16511406
6. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. Thorax 2006, 61:791-4. http://amedeo.com/lit.php?id=16844730
7. Breen RA, Smith CJ, Cropley I, et al. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? AIDS 2005;19:1201-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15990574.
8. Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004;39:1709-12. http://amedeo.com/lit.php?id=15578375
9. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, et al. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test. Respir Res 2006,7:56. http://amedeo.com/lit.php?id=16579856
10. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. Aids 1999;13:501-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10197379

11. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:7-12. http://amedeo.com/lit.php?id=11435233

12. Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1034-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8887603

13. Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells. Aids 2002;16:2285-93. http://amedeo.com/lit.php?id=12441800

14. Churchyard GJ, Fielding K, Charalambous S, et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected Southern Africans: time to change policy? Aids 2003;17:2063-70. http://amedeo.com/lit.php?id=14502009

15. Cobelens FG, Egwaga SM, van Ginkel T, et al. Tuberculin skin testing in patients with HIV infection: limited benefit of reduced cutoff values. Clin Infect Dis 2006, 43:634-9. http://amedeo.com/lit.php?id=16886159

16. Colebunders R, Lambert ML. Management of co-infection with HIV and TB. Bmj 2002;324:802-3. http://amedeo.com/lit.php?id=11934761

17. Conde MB, Soares SL, Mello FC, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2238-40. http://amedeo.com/lit.php?id=11112145

18. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med 2003;163:1009-21. http://amedeo.com/lit.php?id=12742798

19. Corbett EL. Marston B, Churchyard GJ et al. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: Opportunities, challenges and change in the era of antiretroviral treatment. Lancet 2006; 367: 926-37. http://amedeo.com/lit.php?id=16546541

20. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. Aids 2002;16:75-83. http://amedeo.com/lit.php?id=11741165

21. Dheda K, Udwadia ZF, Huggett JF, et al. Utility of the antigen-specific interferon-gamma assay for the management of tuberculosis. Curr Opin Pulm Med 2005;11:195-202. http://amedeo.com/lit.php?id= 15818179

22. Dheda K, Lampe FC, Johnson MA, et al. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 2004;190:1670-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15478074

23. Droste JA, Verweij-van Wissen CP, Kearney BP, et al. Pharmacokinetic study of tenofovir disoproxil fumarate combined with rifampin in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:680-4. http://amedeo.com/lit.php?id=15673751

24. Dye C, Espinal MA, Watt CJ, et al. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. J Infect Dis 2002;185:1197-202. http://amedeo.com/lit.php?id=11930334

25. Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ, et al. The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. J Trop Med Hyg 1993;96:1-11. http://amedeo.com/lit.php?id=8429569

26. Ferrara G, Losi M, DÂmico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. Lancet 2006; 367: 1328-34

27. Fisk TL, Hon HM, Lennox JL, et al. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy. Aids 2003;17:1102-4. http://amedeo.com/lit.php?id=12700468

28. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. Lancet 2006, 368:1575-80. http://amedeo.com/lit.php?id=17084757

29. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. AIDS. 2000; 14:1985-91. http://amedeo.com/lit.php?id=10997404

30. Gordin FM, Cohn DL, Matts JP, et al. Hepatotoxicity of rifampin and pyrazinamide in the treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected persons: is it different than in HIV-uninfected persons? Clin Infect Dis. 2004;39:561-5. http://amedeo.com/lit.php?id= 15356822

31. Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. Jama 2005;293:2719-25. http://amedeo.com/lit.php?id=15941800

32. Jafari C, Ernst M, Kalsdorf B, et al. Rapid diagnosis of smear-negative tuberculosis by bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot. Am J Respir Crit Care Med. 2006, 174:1048-54. http://amedeo.com/lit.php?id=16858013

33. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1999;340:367-73. http://amedeo.com/lit.php?id=9929528

34. Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, et al. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. Aids 2003;17:2615-22. http://amedeo.com/lit.php?id=14685055

35. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, et al. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. Clin Infect Dis 2003;37:101-12. http://amedeo.com/lit.php?id=12830415

36. Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, et al. Infections with Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. EuroSIDA Study Group JD. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:865-72. http://amedeo.com/lit.php?id=10988097

37. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:824-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11282752

38. Lange C, Lederman MM, Medvik K, et al. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. AIDS 2003; 17: 2015-23. . http://amedeo.com/lit.php?id=14502004

39. Lange C, Schaaf B, Dalhoff K. [HIV and lung]. Pneumologie 2004;58:416-27. http://amedeo.com/lit.php?id=15216435

40. Lange C, Schaberg T, Diel R, et al. Aktueller Stand der Tuberkulosediagnostik.Dtsch Med Wochenschr. 2006 131(7):341-7. http://amedeo.com/lit.php?id=16468106.

41. Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How effective does HAART restore immune responses to Mycobacterium tuberculosis? Implications for tuberculosis control. AIDS 2005a; 19:1113-24. http://amedeo.com/lit.php?id=15990564

42. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. Lancet Infect Dis 2005b;5:361-73. http://amedeo.com/lit.php?id=15919622

43. Li J, Munsiff SS, Driver CR and Sackoff J. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. Clin Infect Dis 2005;41:83-91. http://amedeo.com/lit.php?id=15937767

44. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR Recomm Rep. 2005, 54:49-55. http://amedeo.com/lit.php?id=16357824

45. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, et al. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. Antivir Ther 2005;10:417-22. http://amedeo.com/lit.php?id=15918332

46. Manas E, Pulido F, Pena JM, et al. Impact of tuberculosis on the course of HIV-infected patients with a high initial CD4 lymphocyte count. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:451-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15141738Mayanja-Kizza H, Wajja A, Wu M, et al. Activation of beta-chemokines and CCR5 in persons infected with human immunodeficiency virus type 1 and tuberculosis. J Infect Dis 2001;183:1801-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11372034

47. Mayanja-Kizza H, Jones-Lopez E, Okwera A, et al. Immunoadjuvant prednisolone therapy for HIV-associated tuberculosis: a phase 2 clinical trial in Uganda. J Infect Dis 2005; 191:856-65. http://amedeo.com/lit.php?id=15717259

48. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. N Engl J Med 2006, 355:1539-50. http://amedeo.com/lit.php?id=17035648

49. Nahid P, Daley CL. Prevention of tuberculosis in HIV-infected patients.Curr Opin Infect Dis 2006, 19:189-93. http://amedeo.com/lit.php?id=16514345

50. Nambuya A, Sewankambo N, Mugerwa J, et al. Tuberculous lymphadenitis associated with human immunodeficiency virus (HIV) in Uganda. J Clin Pathol 1988;41:93-6. http://amedeo.com/lit.php?id=3343383

51. Narayanswami G, Salzman SH. Bronchoscopy in the human immunodeficiency virus-infected patient. Semin Respir Infect 2003;18:80-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12840788

52. Olert J, Wiedorn KH, Goldmann T, et al. HOPE fixation: a novel fixing method and paraffin-embedding technique for human soft tissues. Pathol Res Pract 2001;197:823-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11795830

53. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2004;4:761-76. http://amedeo.com/lit.php?id=15567126

54. Patel IH, Zhang X, Nieforth K, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interaction potential of enfuvirtide. Clin Pharmacokinet 2005;44:175-86. http://amedeo.com/lit.php?id=15656696

55. Robert-Koch-Institut. Jeder Atemzug zählt, stoppt TB jetzt. Epidemiologisches Bulletin 2004;12:95-96. http://www.forum.mpg.de/archiv/20040621/docs/rki_epidemologisches_bulletin.pdf

56. Robert-Koch-Institut 2006. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2004. Berlin 2006. http://www.rki.de/cln_006/nn_225576/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/WeltTBTag2006/TB2004.html

57. Schaberg T, Hauer B, Haas WH, et al. [Latent tuberculosis infection: recommendations for preventive therapy in adults in Germany]. Pneumologie 2004;58:255-70. http://amedeo.com/lit.php?id=15098162

58. Sokal JE. Editorial: Measurement of delayed skin-test responses. N Engl J Med 1975;293:501-2. http://amedeo.com/lit.php?id=1152865

59. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, et al. HIV and pulmonary tuberculosis: the impact goes beyond those infected with HIV. Aids 2004;18:657-62. http://amedeo.com/lit.php?id=15090771

60. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. Lancet 2001;358:1687-93. http://amedeo.com/lit.php?id=11728545

61. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, et al. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. J Infect Dis. 2005;191:150-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15609223

62. Steinbrook R. The AIDS epidemic in 2004. N Engl J Med 2004;351:115-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15247349

63. Sutherland R, Yang H, Scriba P, et al. Impaired IFN-g sectering capacity in mycobacterial antigen-specific CD4 T Cells during chronic HIV-1 infection despite long term HAART. AIDS 2006; 20:821-29. http://amedeo.com/lit.php?id=16549965

64. Surendran A. AIDS, TB hit Eastern Europe. Nat Med 2004;10:323. http://amedeo.com/lit.php?id=15057215

65. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. J Infect Dis 2003;188:1146-55. http://amedeo.com/lit.php?id=14551885

66. UNAIDS 2006 Report on the global AIDS epidemic: Executive summary. UNAIDS/6.20E http://www.unaids.org/en/HIV_data/2006GlobalReport/default.asp

67. Updated Guidelines for the Use of Rifamycins for the Treatment of Tuberculosis Among HIV-Infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: Division of Tuberculosis Elimination, CDC, 2004. http://www.cdc.gov/nchstp/tb/TB_HIV_Drugs/TOC.htm

68. Weiner M, Benator D, Burman W, et al. Association between acquired rifamycin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. Clin Infect Dis 2005;40:1481-91. http://www.amedeo.com/lit.php?id=15844071

69. Whalen CC, Nsubuga P, Okwera A, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. AIDS. 2000;14:1219-28. http://amedeo.com/lit.php?id=10894287

70. Who Online TB Database. http://www.who.int/tb/country/global_tb_database/en/index2.html

71. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD000171. http://www.amedeo.com/lit.php?id=14973947

72. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;23:75-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10708059

Atypische Mykobakteriose (MAC)

Atypische Mykobakteriosen werden meistens als Synonym für Infektionen mit *Mycobacterium avium complex* (MAC) verstanden. Zwar ist MAC der bei weitem häufigste Erreger, doch gibt es eine Vielzahl anderer atypischer Mykobakterien, die ähnliche Krankheitsbilder verursachen, wie zum Beispiel *M. celatum, M. kansasii, M. xenopi* oder *M. genavense*. MAC-Bakterien sind ubiquitär und können in diversen Tierarten, im Erdreich, im Wasser und in der Nahrung nachgewiesen werden. Eine Expositionsprophylaxe ist nicht möglich, eine Isolation der Patienten ist nicht sinnvoll. Während MAC im Sputum oder Stuhl asymptomatischer Personen nachweisbar sein kann (Kolonisation), erkranken fast nur Patienten mit weniger als 50 CD4-Zellen/µl (Horsburgh 1999). In der prä-HAART-Ära waren das bis zu 40 % der AIDS-Patienten (Nightingale 1992).

Mittlerweile ist die Infektion in den Industrieländern selten (Karakousis 2004). Dennoch bleibt sie wichtig, zumal sie sich in der HAART-Ära zu einer vollkommen anderen Erkrankung entwickelt hat. Früher fast immer chronisch-disseminiert verlaufend und bei vielen „Wasting"-Patienten zu finden, treten MAC-Infektionen heute unter HAART fast nur noch lokalisiert auf, und zwar fast immer im Zuge eines Immunrekonstitutionssyndroms. Die Erkrankung zeigt dabei Manifestationsformen, die früher nie zu sehen waren (siehe unten).

Klinik

Die Symptome einer *disseminierten* MAC-Infektion sind unspezifisch. Fieber, Gewichtsabnahme und Diarrhoen bei weniger als 100 CD4-Zellen/µl sollten immer an eine atypische Mykobakteriose denken lassen. Auch Bauchschmerzen kommen vor. Wie bereits erwähnt, ist die disseminierte MAC-Infektion heute selten geworden.

Weitaus häufiger sind *lokalisierte* Formen. Hierzu zählen vor allem Lymphknoten-Abszesse, die praktisch überall lokalisiert sein können. Wir haben Abszesse in zervikalen, inguinalen, aber auch in abdominalen Lymphknoten gesehen, die teilweise Fisteln bildeten und auch nach operativer Eröffnung nur sehr langsam abheilten. Jeder Abszess unter HAART (bei schwerer Immunschwäche) ist verdächtig auf MAC! Als lokalisierte Formen kommen neben Hautläsionen auch Osteomyelitiden vor, insbesondere an den Wirbelkörpern. Auch Gelenkentzündungen sind möglich (gesehen: Knie, Hand, Finger).

Diagnostik

Die Diagnose ist bei der disseminierten Form schwierig. Es sollten immer Blutkulturen (Heparin-Blut) an ein Referenzlabor geschickt werden (zum Beispiel Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Borstel, http://www.fz-borstel.de). Obwohl atypische Mykobakterien meist schneller wachsen als TB-Bakterien, kann es Wochen dauern, bis die Kultivierung und die Differenzierung gegenüber Tuberkelbakterien gelingt. Bei Anämie ist oft eine Knochenmarksaspiration erfolgreich. Bei Nachweis im Stuhl oder Sputum, aber auch in der BAL besteht oft Unsicherheit, ob es sich um behandlungsbedürftige Infektionen oder nur um eine Kolonisation handelt. Bei fehlender Allgemeinsymptomatik sollte in diesen Fällen auf eine Therapie verzichtet werden. Dies gilt auch für *Mycobacterium kansasii* (Kerbiriou 2003).

Im Labor ist typischerweise die alkalische Phosphatase (AP) erhöht – eine hohe AP bei schlechtem Immunstatus ist immer verdächtig auf MAC! Auch bei Anämien und konstitutionellen Symptomen ist eine MAC-Infektion in Betracht zu ziehen. Eine Zytopenie, insbesondere eine Anämie, zeigt häufig einen Knochenmarkbefall an. Sonographisch sind Leber und Milz vergrößert. Lymphknoten sind ebenfalls oft vergrößert, fallen aber weniger wegen ihrer Größe als durch ihre Zahl auf (Gordin 1997). Differentialdiagnostisch muss an eine TBC oder ein malignes Lymphom gedacht werden. Bei den lokalisierten Formen sollte Material immer direkt gewonnen werden, meist klappt der Erregernachweis im Abszesspunktat.

Therapie

Die Therapie einer kulturell nachgewiesenen MAC-Infektion ist komplex. Analog zur TB reicht ein Medikament allein nicht aus. Seit 1996 favorisieren viele Behandler eine Kombination aus Makrolid (Clarithromycin=C, oder Azithromycin=A), Rifabutin=R und Ethambutol=E (Shafran 1996). Diese wurde früher lebenslang gegeben; heute sollte sie nach gängiger Meinung noch mindestens sechs Monate und bis zu einem CD4-Zellanstieg von über 100/µl unter HAART fortgeführt werden. Nachdem einige Daten nahegelegt hatten, dass auf Rifabutin verzichtet werden könnte (Dunne 2000), zeigte die randomisierte ACTG 223-Studie einen Überlebensvorteil durch die Dreifachkombination C+R+E gegenüber C+E und C+R – die Mortalitätsraten waren im Dreifacharm halbiert (Benson 2003).

Wegen seines großen Interaktionspotentials kann Rifabutin jedoch nach einigen Wochen und klinischer Besserung abgesetzt werden. Bei Clarithromycin ist darauf zu achten, dass die Dosis 2 x 500 mg nicht übersteigt. In mindestens zwei randomisierten Studien war die Zahl der Todesfälle in den Therapiearmen mit höherer Dosis aus ungeklärten Gründen signifikant erhöht (Chaisson 1994, Cohn 1999). Statt Clarithromycin kann auch Azithromycin verwendet werden, das billiger ist (über 50 Euro/Monat Unterschied) und weniger mit Cytochrom-p450-Enzymen interagiert. Azithromycin und Clarithromycin sind in Kombination mit Ethambutol vergleichbar effektiv (Ward 1998).

Die Therapie sollte bei disseminierter Erkrankung durch regelmäßige Blutkulturen überwacht werden. Spätestens nach 8 Wochen muss die Kultur negativ sein. Bei den lokalisierten Formen ist das Ansprechen besser klinisch zu beurteilen. Jede MAC-Therapie birgt zudem ein hohes Potential an Nebenwirkungen und Interaktionen. Die Begleitmedikation inklusive HAART muss genau überprüft werden – nicht selten sind Dosisanpassungen erforderlich, und eventuell bestehen auch Kontraindikationen (siehe auch *Medikamententeil*, Seite 673).

Reservesubstanzen wie Amikacin, Chinolone oder Clofazimin werden nur in Ausnahmen benötigt. Bei allen atypischen Mykobakteriosen mit anderen Stämmen als *M. avium complex* sollte unbedingt die Resistenzlage untersucht werden.

Bei den lokalisierten MAC-Erkrankungen haben wir die Therapie meist beendet, wenn der Abszess abgeheilt war – meist dauert dies einige Monate. In Einzelfällen können vorübergehend Steroide hilfreich sein. Gesonderte Empfehlungen zur Therapie bei lokalen MAC-Infektionen gibt es allerdings nicht.

Prophylaxe

In den USA wurde sowohl für die Makrolide Clarithromycin und Azithromycin als auch für Rifabutin in großen, plazebokontrollierten Studien gezeigt, dass eine Primärprophylaxe bei stark immunkompromittierten Patienten die MAC-Morbidität und -Mortalität signifikant reduziert (Havlir 1996, Nightingale 1992, Pierce 1996, Oldfield 1998). Die Prophylaxe spart außerdem Kosten (Sendi 1999). In Europa sind MAC-Infektionen jedoch seltener. Deswegen, aber auch aus Sorge um Compliance und Resistenzentwicklungen erhalten in Europa nur wenige Patienten eine primäre MAC-Prophylaxe (Lundgren 1997).

Bei Patienten, bei denen die aktuell zur Verfügung stehenden HAART-Regime fehlgeschlagen sind und bei denen neue Optionen fehlen, sollte bei niedrigen CD4-Zahlen (unter 50 Zellen/µl) die Prophylaxe mit einem Makrolid erwogen werden. Die wöchentliche Gabe von Azithromycin ist patientenfreundlich und in der Wirkung mit Rifabutin täglich vergleichbar (Havlir 1996).

Primärprophylaxen und Erhaltungstherapien (siehe Therapie) können bei CD4-Zellen oberhalb von 100/µl relativ gefahrlos abgesetzt werden (Currier 2000, El Sadr 2000, Shafran 2002, Aberg 2003). Möglicherweise reicht für die MAC-spezifische Immunrekonstitution schon eine partielle Virussuppression aus (Havlir 2000). Heilungen unter Immunrekonstitution sind möglich (Aberg 1998).

Therapie/Prophylaxe atypischer Mykobakteriosen durch MAC (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		
Therapie der Wahl	Clarithromycin + Ethambutol + evtl. Rifabutin	Mavid® 2 x 1 Tbl. à 500 mg plus Myambutol® 1 x 3 Tbl. à 400 mg plus Mycobutin® 1 x 2 Tbl. à 150 mg
Alternative	Azithromycin + Ethambutol + evtl. Rifabutin	Ultreon® 1 x 1 Tbl. à 600 mg plus Myambutol® 1 x 3 Tbl. à 400 mg plus Mycobutin® 1 x 2 Kps. à 150 mg
Erhaltungstherapie		Wie Akuttherapie, aber ohne Rifabutin Absetzen ab > 100 CD4-Zellen/µl > 6 Monate
Primär-Prophylaxe		Bei dauerhaft CD4-Zellen unter 50/µl erwägen Absetzen ab > 100 CD4-Zellen/µl > 3 Monate
Therapie der Wahl	Azithromycin	Ultreon® 1 x 2 Tbl. à 600 mg / Woche
Alternative	Clarithromycin	Mavid® 2 x 1 Tbl. à 500 mg

Literatur

1. Aberg JA, Williams PL, Liu T, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated Mycobacterium avium complex: AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. J Infect Dis 2003; 187: 1046-52. http://amedeo.com/lit.php?id=12660918
2. Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated mycobacterium avium complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with HAART. J Infect Dis 1998, 178:1446-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9780266
3. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in persons. Clin Infect Dis 2003; 37:1234-43. http://amedeo.com/lit.php?id=14557969
4. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic Mycobacterium avium complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. Ann Intern Med 1994, 121:905-11. http://amedeo.com/lit.php?id=7978715

5. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. Clin Infect Dis 1999, 29:125-33. http://amedeo.com/lit.php?id=10433575

6. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of Mycobacterium avium complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. Ann Intern Med 2000, 133:493-503. http://amedeo.com/lit.php?id=11015162

7. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated Mycobacterium avium infection in patients with HIV. Clin Infect Dis 2000, 31:1245-52. http://amedeo.com/lit.php?id=11073759

8. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for Mycobacterium avium complex disease in HIV-infected patients who have a response to ART. N Engl J Med 2000, 342:1085-92. http://amedeo.com/lit.php?id=10766581

9. Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, Schoenfelder JR, Wynne BA, Horsburgh CR Jr. Early manifestations of disseminated Mycobacterium avium complex disease: a prospective evaluation. J Infect Dis 1997, 176:126-32. http://amedeo.com/lit.php?id=9207358

10. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. N Engl J Med 1996, 335:392-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8676932

11. Havlir DV, Schrier RD, Torriani FJ, et al. Effect of potent antiretroviral therapy on immune responses to Mycobacterium avium in HIV-infected subjects. J Infect Dis 2000, 182:1658-63. http://amedeo.com/lit.php?id=11069237

12. Horsburgh CR Jr. The pathophysiology of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS. J Infect Dis 1999, Suppl 3:S461-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10099120

13. Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. Mycobacterium avium complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Lancet Infect Dis 2004, 4:557-65. http://amedeo.com/lit.php?id=15336223

14. Kerbiriou L, Ustianowski A, Johnson MA, Gillespie SH, Miller RF, Lipman MC. HIV type 1-related pulmonary Mycobacterium xenopi infection: a need to treat? Clin Infect Dis 2003; 37: 1250-4. http://amedeo.com/lit.php?id=14557971

15. Lundgren JD, Phillips AN, Vella S, et al. Regional differences in use of antiretroviral agents and primary prophylaxis in 3122 European HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997, 16:153-60. http://amedeo.com/lit.php?id=9390566

16. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al. Incidence of Mycobacterium avium-intracellulare complex bacteremia in HIV-positive patients. J Infect Dis 1992, 165:1082-5. http://amedeo.com/lit.php?id=1349906

17. Oldfield EC 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of Mycobacterium avium complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Clin Infect Dis 1998, 26:611-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9524832

18. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection in patients with advanced AIDS. N Engl J Med 1996, 335:384-91. http://amedeo.com/lit.php?id=8663871

19. Sendi PP, Craig BA, Meier G, et al. Cost-effectiveness of azithromycin for preventing Mycobacterium avium complex infection in HIV-positive patients in the era of HAART. J Antimicrob Chemother 1999, 44:811-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10590283

20. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N Engl J Med 1996, 335:377-83. http://amedeo.com/lit.php?id=8676931

21. Shafran SD, Mashinter LD, Phillips P, et al. Successful discontinuation of therapy for disseminated Mycobacterium avium complex infection after effective antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002;137:734-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12416943

22. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with HIV infection. Clin Infect Dis 1998, 27:1278-85. http://amedeo.com/lit.php?id=9827282

Herpes simplex

Herpes simplex-Infektionen sind ein häufiges Problem bei HIV-Patienten. Bei deutlichem Immundefekt (unter 100 CD4-Zellen/µl) sind chronische Verläufe möglich, die dann als AIDS-definierend gelten. Zu unterscheiden sind zwei Viren.

HSV-1 wird durch Schleimhautkontakt (Küssen) übertragen und verursacht juckende periorale Bläschen an Lippen, Zunge, Gaumen oder Mundschleimhaut.

HSV-2 wird sexuell übertragen und verursacht herpetiforme Läsionen an Penis, Vagina, Vulva und Anus. Diese Läsionen erhöhen das Transmissionsrisiko für HIV deutlich (Freeman 2006, Ouedraogo 2006).

In schweren Fällen können andere Organe mitbetroffen sein. Hierzu zählen Ösophagus (Ulzera), ZNS (Enzephalitis), Auge (Keratokonjunktivitis, Uveitis) und Atemwege (Pneumonitis, Bronchitis). In diesen Fällen und bei Persistenz über mehr als vier Wochen gilt die Herpes-simplex-Infektion als AIDS-definierend.

Klinik

Die Bläschen jucken und brennen. Bei oralem Befall ist die Nahrungsaufnahme erschwert. Bei genitalem oder analem Befall (Proktitis!) können Miktion und Defäkation sehr schmerzhaft sein. Bei schwerem Immundefekt sind ausgedehnte Läsionen möglich. Oft sind regionäre Lymphknoten geschwollen. Die Klinik disseminierter Herpes-Infektionen richtet sich nach den betroffenen Organen.

Diagnostik

Bei oralem, genitalem oder perianalem Befall reicht oft die Blickdiagnose. Im Zweifel kann ein Abstrich entnommen werden, der in einem Virus-Kulturmedium rasch ins Labor gebracht werden muss. Organmanifestationen werden meist histologisch diagnostiziert. Bei der HSV-Enzephalitis ist die Diagnose schwierig, da der Liquor oft nicht weiterhilft. Serologien haben nur Assagekraft, wenn sie negativ sind (selten) und somit eine HSV-Infektion unwahrscheinlich machen.

Therapie

Jede Therapie ist umso wirksamer, je schneller sie begonnen wird. Bei gutem Immunstatus und nur diskreten Läsionen kann die topische Gabe von Aciclovir reichen. Penciclovir-Creme (Vectavir®) ist wahrscheinlich genauso effektiv (Chen 2000) und angeblich etwas weniger reizend, allerdings deutlich teurer.

Systemisch bleibt Nukleosidanalogon Aciclovir Mittel der Wahl. Es hemmt die DNS-Polymerase der Herpesviren. Resistenzen sind selten, obgleich es die Substanz seit 1977 gibt (Levin 2004). Aciclovir wird gut vertragen und wirkt gegen HSV-1 und HSV-2. In schweren Fällen und bei Organmanifestationen sollte intravenös behandelt werden. Da die ZNS-Spiegel niedriger sind als im Plasma, ist die Dosis bei einer Enzephalitis zu erhöhen. Bei der intravenösen Gabe von Aciclovir sollten die Nierenwerte kontrolliert werden.

Gleichwertige Alternativen sind Valaciclovir und Famciclovir (Ormrod 2000, Conant 2002), die bei besserer oraler Verfügbarkeit weniger häufig eingenommen werden müssen, dafür deutlich teurer und bei immunsupprimierten Patienten nicht

zugelassen sind. Sie sollten eingesetzt werden, wenn Aciclovir nicht wirkt. Wir haben mit Famciclovir, einer Prodrug von Penciclovir (Vinh 2006), bei hartnäckigem Herpes gute Erfahrungen gemacht. Bei HSV-1 und VZV ist Brivudin eine Alternative, das allerdings die mitochondriale Toxizität verstärken und die Wirkung von HAART gefährden kann (U. Walker, pers. Mitteilung). Foscarnet sollte nur in Ausnahmen eingesetzt werden. Neuere Medikamente, die mit der Helicase ein weiteres Enzym der Herpesviren hemmen, waren im Tierversuch effektiver als Aciclovir – ihr klinischer Wert muss sich zeigen (Kleymann 2003). Bei schmerzhaften mukokutanen Läsionen ist zusätzlich ein Lokalanästhetikum sinnvoll. Leider wurde die bewährte Tetracain-Lösung (Herviros®) vom Markt genommen, manche Apotheke kann aber etwas Vergleichbares anrühren.

Prophylaxe

Eine Primärprophylaxe ist nicht zu empfehlen. Nach eine Metaanalyse sinkt zwar unter Aciclovir das Risiko sowohl von HSV- als auch HZV-Erkrankungen um mehr als 70 % und sogar die Mortalität (Ioannidis 1998) - im HAART-Zeitalter ist das aber zu relativieren. Allerdings: Bei hartnäckigen Rezidiven kann eine niedrig dosierte Dauertherapie mit Aciclovir oder Valaciclovir (DeJesus 2003, Warren 2004) sinnvoll sein.

Therapie/Prophylaxe der HSV-Infektion (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: 7-14 Tage
1. Wahl	Aciclovir	Aciclovir ratiopharm® 5 x 1 Tbl. à 400 mg
Schwere Fälle		Aciclovir p.i.® 3 x ½-1 Amp. à 500 mg (3 x 5-10 mg/kg) i.v.
Alternativen	Valaciclovir	Valtrex® 3 x 2 Tbl. à 500 mg
Alternativen	Famciclovir	Famvir® 3 x 1 Tbl. à 250 mg
Alternativen	Brivudin	Zostex® 1 x 1 Tbl. à 125 mg
Prophylaxe		Nicht empfohlen

Literatur

1. Chen XS, Han GZ, Guo ZP, et al. A comparison of topical application of penciclovir 1% cream with acyclovir 3% cream for treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, multicentre trial. Int J STD AIDS 2000, 11:568-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10997497
2. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. Int J STD AIDS 2002, 13:12-21. http://amedeo.com/lit.php?id=11802924
3. DeJesus E, Wald A, Warren T, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in HIV-infected subjects. J Infect Dis 2003,; 188: 1009-16. http://amedeo.com/lit.php?id=14513421
4. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. AIDS 2006, 20:73-83.
5. Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA, et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. J Infect Dis 1998, 178:349-59. http://amedeo.com/lit.php?id=9697714
6. Kleymann G. New antiviral drugs that target herpesvirus helicase primase enzymes. Herpes 2003, 10:46-52. http://amedeo.com/lit.php?id=14577954
7. Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2004, 39 Suppl 5:S248-57. http://amedeo.com/lit.php?id=15494896
8. Ormrod D, Scott LJ, Perry CM. Valaciclovir: a review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. Drugs 2000, 59:839-63. http://amedeo.com/lit.php?id=10804039
9. Ouedraogo A, Nagot N, Vergne L, et al. Impact of suppressive herpes therapy on genital HIV-1 RNA among women taking antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. AIDS 2006, 20:2305-13. http://amedeo.com/lit.php?id=17117016
10. Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr 1992, Suppl 1:S29-32. http://amedeo.com/lit.php?id=1602361
11. Vinh DC, Aoki FY. Famciclovir for the treatment of recurrent genital herpes: a clinical and pharmacological perspective. Expert Opin Pharmacother 2006, 7:2271-86.http://amedeo.com/lit.php?id=17059383
12. Warren T, Harris J, Brennan CA. Efficacy and safety of valacyclovir for the suppression and episodic treatment of herpes simplex virus in patients with HIV. Clin Infect Dis 2004, 39 Suppl 5:S258-66. http://amedeo.com/lit.php?id=15494897

Herpes zoster

Ein Zoster ist die Reaktivierung einer früheren Infektion mit Varizellen (Windpocken), die lebenslang in den Spinalganglien persistieren. Herpes zoster-Episoden werden bei HIV-Patienten schon bei relativ gutem Immunstatus und sogar bei der Immunrekonstitution beobachtet (Martinez 1998). Mit zunehmender Immunschwäche neigt der Zoster zur Generalisation. Neben dem bloßen Befall von einem oder mehreren Dermatomen kommen auch gefährliche Beteiligungen von Auge (bei Befall des Trigeminusastes N. ophthalmicus "Zoster ophthalmicus" mit Beteiligung der Cornea) und Ohr ("Zoster oticus") vor. Gefürchtet ist der Befall der Retina mit einer nekrotisierenden Zoster-Retinitis. Zu den neurologischen Komplikationen zählen außerdem eine Meningo-Enzephalitis, Myelitiden, aber auch der Befall anderer Hirnnerven als des Trigeminus (Brown 2001).

Klinik

Oft bestehen Prodromi mit Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl und Photophobie, die nur selten von Fieber begleitet sind. An den erkrankten Stellen besteht oft zunächst nur eine Überempfindlichkeit, die innerhalb weniger Stunden bzw. Tage in Juckreiz und/oder Schmerzen übergeht. Die Schmerzen können den Effloreszenzen auch einige Tage vorausgehen. Diese zeigen sich häufig als segmentale (immer einseitige!) Rötung mit herpetiformen Bläschen im Bereich eines oder mehrerer Dermatome. Die Läsionen sind ulzerierend, oft auch hämorrhagisch, und trocknen allmählich ein. Sie sollten trocken und sauber gehalten werden, um bakterielle Superinfektionen zu verhindern. Insbesondere bei Befall von mehreren Dermatomen bleiben mitunter therapieresistente Schmerzsyndrome im Sinne einer Zosterneuralgie zurück. Eine Zosterneuralgie ist anzunehmen, wenn die Schmerzen auch nach mehr als einem Monat persistieren (Gnann 2002).

Diagnostik

Bei kutanem Befall ist der Herpes zoster meist eine Blickdiagnose. Bei untypischer Lokalisation (Extremitäten!) und komplizierten Fällen kann die Diagnose jedoch verkannt werden. Bei typischem Befall ist eine weitere Diagnostik nicht erforderlich. Wer nicht ganz sicher ist, kann einen Abstrich aus einem Bläschen in einer Viruskultur ins Labor schicken. Ein Immunfluoreszenz-Assay ist vermutlich zuverlässiger. Eine VZV-Enzephalitis ist nur über Liquor-Diagnostik bzw. PCR nachzuweisen. Bei einseitigen, perakut auftretenden Hörstörungen sollte an einen Zoster oticus gedacht werden, der von außen nicht unbedingt erkennbar ist – entweder selber ins Ohr gucken oder einen HNO-Arzt konsultieren! Für Visusstörungen gilt das gleiche wie bei der CMV-Retinitis – zügig zum Augenarzt!

Therapie

Ein monosegmentaler Zoster kann ambulant mit oralem Aciclovir therapiert werden. Wichtig ist ein schneller Beginn. Eine systemische Therapie ist immer erforderlich, und die Dosierungen sind höher als bei HSV. Ein "Besprechen der Gürtelrose" ist erlaubt, aber nur mit gleichzeitigen Virustatika. Das Eintrocknen der Läsionen sollte mit Zinkschüttelmixtur beschleunigt werden, die zugleich schmerzlin-

dernd ist. Handschuhe anziehen! Anfänglich sind die Läsionen hochinfektiös, und ungeimpfte Personen ohne Windpocken-Anamnese, insbesondere Schwangere, haben an einem Herpes zoster nichts zu suchen.

Analgetika (Novalminsulfon, besser gleich Tramadol) sollten großzügig gegeben werden. Jeder komplizierte, multisegmentale oder faziale Zoster ist ein Fall für die intravenöse Therapie, die mit einem kompetenten Pflegedienst auch gut ambulant geleistet werden kann.

Wie bei HSV stehen mit Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin (siehe *HSV*, Seite 409) Alternativen zur Verfügung. Bei HIV-negativen Patienten sollen die unangenehmen Zoster-Neuralgien durch diese Substanzen angeblich seltener auftreten als unter Aciclovir (Gnann 2002). Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin sind jedoch bislang an HIV-Patienten nicht in größerem Umfang getestet worden, bei Immunsupprimierten nicht zugelassen und im Vergleich zu zahlreichen Aciclovir-Präparaten um bis zu 120 €/Woche erheblich teurer. Aciclovir-Resistenzen im Thymidinkinase-Gen kommen vor, sind aber selten (Gershon 2001, Saint-Leger 2001). In diesen Fällen kann mit Foscarnet behandelt werden.

Die Schmerzbehandlung von Zosterneuralgien ist problematisch. Carbamazepin oder Gabapentin helfen nur partiell, Steroide sind nicht sinnvoll (Gnann 2002).

Prophylaxe

Die Varizellen-Impfung, die früher bei HIV-Patienten als kontraindiziert galt, scheint heute bei mehr als 400 CD4-Zellen/µl sicher und effektiv zu sein (Gershon 2001) und sollte bei negativer VZV-Serologie erwogen werden. Bei negativer Serologie und Exposition mit Varizellen (hochinfektiös!) kann in Einzelfällen eine Gabe von Hyperimmunglobulin (2 mg/kg i.v.) versucht werden. Eine dauerhafte Primärprophylaxe ist nicht sinnvoll. Bei hartnäckigen Rezidiven kann allerdings eine niedrig dosierte Dauertherapie sinnvoll sein.

Therapie/Prophylaxe der VZV-Infektion (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Mindestens 7 Tage
1. Wahl	Aciclovir	Aciclostad® 5 x 1 Tbl. à 800 mg
Schwere Fälle		Aciclovir ratiopharm p.i.® 3 x 1-2 Amp. à 500 mg (3 x 10 mg/kg) i.v.
Alternativen	Valaciclovir	Valtrex® 3 x 2 Tbl. à 500 mg
Alternativen	Famciclovir	Famvir® 3 x 2 Tbl. à 250 mg
Alternativen	Brivudin	Zostex® 1 x 1 Tbl. à 125 mg
Prophylaxe		Nicht empfohlen

Literatur

1. Brown M, Scarborough M, Brink N, Manji H, Miller R. Varicella zoster virus-associated neurological disease in HIV-infected patients. Int J STD AIDS 2001, 12:79-83. http://amedeo.com/lit.php?id=11236108
2. Gershon AA. Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. Herpes 2001, 8:32-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11867015
3. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med 2002, 347:340-6.
4. Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. Clin Infect Dis 1998, 27:1510-3. http://amedeo.com/lit.php?id=9868668
5. Saint-Leger E, Caumes E, Breton G, et al. Clinical and virologic characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from 11 patients with AIDS. Clin Infect Dis 2001, 33:2061-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11702291

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

Die PML ist eine schwere Entmarkungskrankheit des zentralen Nervensystems. Sie wird durch das JC-Virus (JCV) verursacht, einem weltweit verbreiteten Polyomavirus. JCV wurde nach den Initialen des Patienten benannt, aus dem 1971 dieses einfach gebaute DNS-Virus erstmalig isoliert wurde (Major 1992). JC hat deshalb nichts – wie häufig irrtümlich angenommen – mit dem Jakob-Creutzfeldt-Syndrom zu tun. Angesichts hoher Seroprävalenzen von bis zu 80 % wird von einer latent persistierenden Infektion ausgegangen. Erst bei gestörter zellulärer Immunantwort kommt es zu einer Reaktivierung von JCV und damit zur manifesten Erkrankung. Sicher scheint, dass JCV über Leukozyten ins ZNS gelangt und hier vor allem die Oligodendrozyten und damit die Markscheiden bildenden Zellen befällt. Deren Untergang zeigt sich makroskopisch als multifokale Demyelinisierung. Betroffen ist überwiegend die weiße Hirnsubstanz der zerebralen Hemisphären, aber auch das Kleinhirn und in einem Teil der Fälle auch die graue Hirnsubstanz. Ein schwerer Immundefekt ist häufig, aber keineswegs obligate Voraussetzung für die Entwicklung einer PML. Im Gegensatz zu CMV oder MAC-Infektionen steht die PML keineswegs immer am Ende der HIV-Infektion. So liegen die CD4-Zellen bei Manifestation zwar meist unter 100/µl, doch kommen ohne weiteres auch PML-Fälle bei mehr als 200 CD4-Zellen/µl vor. Der Rückgang der Inzidenz ist nicht so stark wie bei anderen OI. Nach der zerebralen Toxoplasmose ist die PML inzwischen vermutlich die zweithäufigste neurologische OI (Antinori 2001).

Die Prognose in der prä-HAART-Ära war schlecht. Die mediane Zeitspanne vom Auftreten erster Symptome bis zum Tod lag zwischen 3 und 6 Monaten. Meist starben die Patienten nach wochenlanger Bettlägerigkeit an sekundären Komplikationen. Bei über 200 CD4-Zellen/µl ist die Prognose etwas besser (Berger 1998). Unter HAART scheinen deutlich langsamer progrediente Verläufe, mitunter sogar Vollremissionen möglich zu sein (Albrecht 1998). Allerdings sind die Effekte nicht ganz so eindrucksvoll wie für andere OI: In einer spanischen Studie an 118 PML-Patienten mit HAART lebten 2,2 Jahre nach Diagnose noch 64 % (Berenguer 2003). Vollremissionen sind trotz suffizienter HAART nicht die Regel. Sie finden sich vor allem bei der inflammatorischen PML, die im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms auftritt (Du Pasquier 2003, Hoffmann 2003).

Klinik

Obgleich die Symptomatik der PML durch die unterschiedlich lokalisierten Entmarkungsherde ein breites Spektrum bietet, zeigen Klinik und Verlauf doch einige Charakteristika. So sind neben kognitiven Störungen, deren Spannbreite von leichten Konzentrationsstörungen bis hin zur Demenz reicht, vor allem fokale neurologische Ausfälle typisch für die PML. Am häufigsten sind Mono- oder Hemiparesen, Sprachdefizite, aber auch Visusdefizite. Wir haben mehrere blinde Patienten mit PML gesehen. Die Ausfälle können isoliert als diskrete Koordinationsstörungen beginnen und rasch zu erheblichen Behinderungen führen. Epileptische Anfälle sind möglich. Sensibilitätsstörungen, Fieber, Kopfschmerzen sind dagegen selten und sprechen eher für eine zerebrale Toxoplasmose.

Diagnostik

Besteht klinisch der Verdacht auf eine PML, sollte dieser radiologisch rasch objektiviert werden. Im CCT werden die (hypodensen) Läsionen allerdings nur unzureichend dargestellt. Das MRT ist sowohl hinsichtlich Zahl als auch Größe der Läsionen viel sensitiver. Es offenbart meist in T2-Wichtung und in der FLAIR-Sequenz signalintense Herde, die in T1-Wichtung hypointens sind und meist ohne Gadolinium-Enhancement oder Masseneffekt bleiben. Im Zuge einer HAART sind jedoch inflammatorische Verläufe mit teilweise deutlichem Enhancement möglich (siehe auch *Immunrekonstitutionssyndrom*, Seite 429). Typisch ist die Aussparung der grauen Substanz – es handelt sich ja um eine „Leuko"-Enzephalopathie. Wichtig auch: Die Läsionen sind fast immer asymmetrisch.

Die Abgrenzung von einer zerebralen Toxoplasmose oder einem Lymphom ist mit dem MRT meist gut möglich. Die riesigen, flächigen Läsionen über eine ganze Hemisphäre, wie sie oft in Lehrbüchern zu sehen sind, sind allerdings keineswegs obligat. Jede PML fängt klein an – sehr diskrete, lokalisierte, solitäre Läsionen kommen durchaus vor und schließen die Diagnose nicht aus. Die PML kann überall im Gehirn lokalisiert sein, Prädilektionsstellen gibt es nicht. Oft sind die Herde parieto-okzipital oder periventrikulär gelegen, aber auch das Kleinhirn kann betroffen sein. Wichtig ist, dass ein mit der PML vertrauter Radiologe oder Kliniker die Bilder beurteilt. Schwierig wird selbst für diese die Abgrenzung der PML gegenüber einer HHV-6-Infektion (Caserta 2004) oder auch einer HIV-bedingten Leukoenzephalopathie (Langford 2002).

Die klinisch-radiologische Diagnose ist deshalb nicht beweisend. Wichtig ist eine Liquoruntersuchung. Hier fehlen meist, sofern keine Koinfektionen bestehen, die unspezifischen Entzündungszeichen. Allerdings ist das Gesamteiweiß meist geringgradig erhöht. Eine Pleozytose liegt dagegen nur selten vor, und mehr als 100/3 Zellen sprechen eher gegen eine PML. Der Liquor sollte unbedingt auf JCV untersucht bzw. in ein JCV-erfahrenes Labor geschickt werden (z. B. Referenzlabor Würzburg: http://hiv.net/link.php?id=162). Neuere PCR-Techniken besitzen eine Sensitivität von rund 80 % bei einer Spezifität von weit über 90 %.

Bei klinisch-radiologischem Verdacht und positiver JCV-PCR ist die Diagnose sehr wahrscheinlich. Eine Hirnbiopsie ist dann überflüssig. Eine negative PCR schließt die PML allerdings nicht sicher aus. Die Höhe der JCV-Viruslast variiert stark und korreliert nicht mit dem Ausmaß der Läsionen (Eggers 1999, Garcia 2002, Bossolasco 2005). Leider ist der Wert der JCV-PCR im HAART-Zeitalter noch weiter reduziert – viele Patienten mit PML haben unter HAART eine niedrige oder nicht detektierbare JCV-Viruslast im Liquor (Bossollasco 2005). Hier kann in Einzelfällen doch eine stereotaktische Hirnbiopsie notwendig werden.

Therapie

Eine spezifische PML-Therapie gibt es nicht. Zahlreiche Strategien wie Foscarnet, Interferon, Immunstimulatoren, Steroide oder Cytosin-Arabinosid (Hall 1998) zeigten keine Effekte. Mit Cidofovir und Camptothecin sind zwei weitere Substanzen in der Diskussion. Camptothecin ist ein Alkaloid-Zytostatikum, das die Topoisomerase I hemmt, ein nukleäres Enzym, das für die DNA- und damit für die JCV-Replikation benötigt wird (O'Reilly 1997). Bislang existieren Fallbeispiele und eine

kleine Serie von Patienten (Vollmer-Haase 1997, Royal 2003). Cidofovir zeigte in meist unkontrollierten kleinen Studien zum Teil einige positive Effekte, zum Teil aber auch nicht (De Luca 2001, Gasnault 2001, Herrero-Romero 2001, Marra 2002, Wyen 2004). Ein wirklicher Benefit ist bislang nicht bewiesen. Unsere eigenen Erfahrungen sind ernüchternd, und in einer retrospektiven Analyse von 35 Patienten war Cidofovir sogar mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Dies reflektiert allerdings eher die Verzweiflung von Patienten und Behandler – Cidofovir wurde vor allem bei progredienten Verläufen eingesetzt (Wyen 2004). Cidofovir sollte daher nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden, wenn HAART oder eine Optimierung nicht möglich ist oder sich Patienten trotz suffizienter HAART klinisch verschlechtern.

Aus unserer Sicht bleibt es absolut vorrangig, bei jeder PML die ART zu optimieren. Wir konnten bereits 1998 zeigen, dass sich die Prognose unter HAART signifikant verbessert (Albrecht 1998). Dieses ist von zahlreichen Arbeitsgruppen bestätigt worden (Clifford 1999, Dworkin 1999, Gasnault 1999, Tantisiriwat 1999). Schon angesichts eines in vitro demonstrierten Synergismus von HIV und JCV sollte zumindest HIV maximal supprimiert werden. Zwar sind auch progrediente Verläufe unter suffizienter antiretroviraler Therapie beschrieben worden, doch bleibt HAART bis heute die einzige begründete Hoffnung für die Patienten.

Prophylaxe

Gibt es nicht. Auch eine Expositionsprophylaxe ist nicht möglich.

Therapie/Prophylaxe der PML

Akuttherapie		
Therapie der Wahl	HAART	Wichtigstes Ziel ist die maximale HIV-Suppression und Immunrekonstitution!!!
Experimentell	Cidofovir	Vistide® 1 x 5 mg/kg i.v. alle 7-14 Tage (plus Probenecid/ Hydratation nach Plan, siehe Medikamententeil, Seite 682)
Prophylaxe		Nicht vorhanden

Literatur

1. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, et al. HAART significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. AIDS 1998, 12:1149-1154. http://amedeo.com/lit.php?id=9677163
2. Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, et al. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. J Neurovirol 2001, 7:323-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11517411
3. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2003, 36: 1047-52. http://amedeo.com/p2.php?id=12684918
4. Berger JR, Levy RM, Flomenhoft D, et al. Predictive factors for prolonged survival in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol 1998, 44:341-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9749600
5. Bossolasco S, Calori G, Moretti F, et al. Prognostic significance of JC virus DNA levels in cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Clin Infect Dis 2005, 40:738-44. http://amedeo.com/lit.php?id= 15714422
6. Caserta MT. Human Herpesvirus 6 Infection of the Central Nervous System. Curr Infect Dis Rep 2004, 6: 316-321.
7. Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology 1999, 52:623-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10025799
8. De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, et al. Potent anti-retroviral therapy with or without cidofovir for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: extended follow-up of an observational study. J Neurovirol 2001, 7:364-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11517418
9. Du Pasquier RA, Koralnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? J Neurovirol 2003; 9 Suppl 1:25-31.
10. Dworkin MS, Wan PC, Hanson DL, Jones JL. Progressive multifocal leukoencephalopathy: improved survival of HIV-infected patients in the protease inhibitor era. J Infect Dis 1999, 180:621-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10438348
11. Eggers C, Stellbrink HJ, Buhk T, Dorries K. Quantification of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy - a longitudinal study. J Infect Dis 1999, 180:1690-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10515834

12. Garcia De Viedma D, Diaz Infantes M, Miralles P, et al. JC virus load in progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of the correlation between the viral burden in cerebrospinal fluid, patient survival, and the volume of neurological lesions. Clin Infect Dis 2002, 34:1568-75. http://amedeo.com/lit.php?id=12032891

13. Gasnault J, Kousignian P, Kahraman M, et al. Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. J Neurovirol 2001, 7:375-81. http://amedeo.com/lit.php?id=11517420

14. Gasnault J, Taoufik Y, Goujard C, et al. Prolonged survival without neurological improvement in patients with AIDS-related PML on potent combined antiretroviral therapy. J Neurovirol 1999, 5:421-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10463864

15. Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with HIV infection. N Engl J Med 1998, 338:1345-51. http://amedeo.com/lit.php?id=9571254

16. Herrero-Romero M, Cordero E, Lopez-Cortes LF, de Alarcon A, Pachon J. Cidofovir added to HAART in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. AIDS 2001, 15:809.

17. Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leucoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1142-4. http://amedeo.com/lit.php?id=12876257

18. Langford TD, Letendre SL, Marcotte TD, et al. Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. AIDS 2002, 16:1019-29. http://amedeo.com/lit.php?id=11953468

19. Major EO, Amemiya K, Tornatore CS, Houff SA, Berger JR. Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. Clin Microbiol Rev 1992, 5:49-73. http://amedeo.com/lit.php?id=1310438

20. Marra CM, Rajicic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. AIDS 2002, 16:1791-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12218391

21. O'Reilly S. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leucoencephalopathy. Lancet 1997, 350:291.

22. Royal W 3rd, Dupont B, McGuire D, et al. Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leukoencephalopathy. J Neurovirol 2003; 9:411-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12775425

23. Tantisiriwat W, Tebas P, Clifford DB, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving HAART. Clin Infect Dis 1999, 28:1152-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10452651

24. Vollmer-Haase J, Young P, Ringelstein EB. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leucoencephalopathy. Lancet 1997, 349:1366.

25. Wyen C, Hoffmann C, Schmeier N, et al. Progressive Multifocal Leukencephalopathy in Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy: Survival and Risk Factors of Death. J AIDS 2004, 37:1263-1268. http://amedeo.com/lit.php?id=15385733

Bakterielle Pneumonien

Bakterielle Pneumonien treten auch bei relativ gutem Immunstatus (über 200 CD4-Zellen/µl) auf. Ihre Assoziation mit Immunschwäche ist nicht zwingend, und der Rückgang der Inzidenz ist im HAART-Zeitalter moderater als bei anderen OI. AIDS-definierend sind ausschließlich wiederholte, radiologisch (und!) kulturell nachgewiesene akute Pneumonien (mehr als eine in den letzten 12 Monaten). Zu unterscheiden ist wie auch bei HIV-negativen Patienten zwischen ambulant und nosokomial erworbenen Pneumonien. Vor allem bei ambulant erworbenen Pneumonien sollte eine Reiseanamnese erhoben werden.

Die häufigsten Erreger ambulant erworbener Pneumonien sind bei HIV-Patienten Pneumokokken und *Hämophilus influenza*. Vor allem bei jüngeren Patienten spielen Mykoplasmen eine wichtige Rolle. Klebsiellen, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeroginosa* sind weitere häufige Keime. Legionellen sind eher selten. Intravenös Drogenabhängige haben deutlich häufiger ambulant erworbene Pneumonien als andere Patienten-Gruppen.

Nosokomiale Pneumonien werden häufig durch Hospitalkeime (Klebsiellen, Staphylokokken oder Pseudomonas) verursacht. Hier sollte die Therapie an die lokale Resistenzlage und Erfahrungen angepasst werden (Gant 2000, Vogel 2000).

Klinik/Diagnostik

Akut auftretendes, meist hohes Fieber sowie Husten mit Auswurf sind typisch. Die Atmung schmerzt durch die Begleitpleuritis, eine richtige Dyspnoe besteht jedoch selten. Mit der Auskultation der Infiltrate gelingt die Abgrenzung zur PCP fast immer. Wenn man etwas hört, ist es keine PCP! Der Rö-Thorax sichert die Diagnose. Das CRP ist deutlich erhöht, die LDH meist normal. Blutkulturen sollten vor Therapiebeginn und bei Temperaturen über 38,5 Grad mehrfach abgenommen werden. Eine Sputumprobe ist eine einfache Methode, mit der die Ätiologie in rund der Hälfte der Fälle festgestellt werden kann – ihr Nutzen insgesamt ist jedoch umstritten (Cordero 2002).

Therapie

Allgemein

Die Behandlung bakterieller Pneumonien bei HIV-Patienten gleicht der von HIV-negativen Patienten. Die Therapie sollte empirisch beginnen, und eine Sputum- bzw. Blutkultur darf nicht abgewartet werden. Viele HIV-Patienten mit bakteriellen Pneumonien kann man ambulant behandeln. Patienten mit schlechtem Immunstatus, sehr hohem Fieber (über 39,5 Grad), schlechter Compliance, Zeichen der Organinsuffizienz, ZNS-Störungen (Verwirrung) und Störungen der Vitalzeichen (Tachypnoe, Tachykardie, Hypotonie) sowie ältere Patienten (über 65 Jahre) sollten jedoch stationär aufgenommen werden.

Bei allen Patienten sollte auf eine ausreichende Hydratation Wert gelegt werden. Ambulant heißt das: Viel trinken (über 2 l täglich). Eine supportive Therapie mit Expektorantien bzw. Mukolytika wie N-Acetylcystein oder Antitussiva ist umstritten. Unter einer suffizienten Therapie ist eine Besserung innerhalb von 48-72 Stun-

den zu erwarten. Bei Patienten mit persistierendem Fieber, insbesondere bei deutlich immunkompromittierten, muss spätestens nach 72 Stunden die bisherige Therapie überdacht werden. Zu beachten ist, dass die gängigen Firstline-Therapien nicht gegen *Pseudomonas aeroginosa* wirken!

Medikation

Verschiedene Substanzen sind ambulant möglich. Selbst ein Penicillin-Versuch ist unter Umständen gerechtfertigt – die Resistenzrate der Pneumokokken liegt in Deutschland bei 2 %. Bei Hämophilus influenza liegen die Raten allerdings bei bis zu 10 %, auch ist dieser Keim nur schwach empfindlich. Zudem bestehen bei HIV-Patienten häufig Allergien.

Aminopenicilline besitzen auch eine Wirkung gegen Hämophilus influenza und diverse gramnegative Keime. Sie verursachen dagegen, sofern mit Clavulansäure gegen Beta-Lactamase-produzierende Keime kombiniert, vermehrt gastrointestinale Beschwerden.

Neuere orale Cephalosporine haben ein erweitertes Spektrum gegen gramnegative Keime bei guter Wirksamkeit gegen Pneumokokken und Hämophilus. Sie sind allerdings vergleichsweise teuer.

Makrolide haben Vorteile bei atypischen Erregern wie Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen – gleichzeitig nimmt der Anteil makrolidresistenter Pneumokokken in Deutschland zu (ca. 14 %). Es bestehen auch Schwächen bei Hämophilus-Stämmen.

Bei Chinolonen ist zu beachten, dass Ciprofloxacin gegen zahlreiche wichtige Keime keine oder nur eine schwache Wirkung hat. Verwendet werden sollten daher nur neuere Chinolone.

Bei stationärer Aufnahme bietet sich anfangs die intravenöse Gabe an. Hier sollten mindestens zwei Antibiotika kombiniert werden. Die gezielte Therapie bei Erregernachweis, insbesondere aber die Therapie nosokomialer Pneumonien sollte sich an der örtlichen Resistenzlage und den Empfehlungen des hauseigenen Mikrobiologen orientieren.

Prophylaxe

Die Pneumovax®-Impfung ist ein wirksamer Schutz. Sie sollte bei allen HIV-Patienten mit ausreichendem Immunstatus (oberhalb von 200 CD4-Zellen/µl) eingesetzt werden.

Ungezielte Therapie/Prophylaxe der AMBULANT erworbenen bakteriellen Pneumonie (Tagesdosierungen) – es bestehen erhebliche Preisunterschiede!

Ambulant		Dauer: 7-10 Tage
Leicht	Amoxicillin + Clavulansäure	Augmentan® 3 x 1 Tbl. à 875/125 mg
Leicht	Clarithromycin	Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Leicht	Roxithromycin	Rulid® 1 x 1 Tbl. à 300 mg
Leicht	Cefuroxim	Zinnat® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Leicht	Cefpodoxim	Orelox® 2 x 1 Tbl. à 200 mg
Leicht	Moxifloxacin	Avalox® 1 x 1 Tbl. à 400 mg
Stationär		
Schwer	Piperacillin (+ Tazobactam) + Makrolid	Tazobac® 3 x 1 Inf-Fl. à 4,5 g i.v. **plus** Rulid® 1 x 1 Tbl. à 300 mg **oder** Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Schwer	Ceftriaxon + Makrolid	Rocephin® 1 x 1 Inf-Fl. à 2 g i.v. **plus** Rulid® 1 x 1 Tbl. à 300 mg **oder** Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Schwer	Cefuroxim + Makrolid	Zinacef® 3 x 1 Inf-Fl. à 1,5 g i.v. **plus** Rulid® 1 x 1 Tbl. à 300 mg **oder** Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Prophylaxe	Impfung (Pneumokokken-Polysaccharid)	Pneumovax 23 Fertigspritze® i.m.

Literatur

1. Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002, 21:362-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12072920
2. Gant V, Parton S. Community-acquired pneumonia. Curr Opin Pulm Med 2000, 6:226-33. http://amedeo.com/lit.php?id=10782708
3. Rimland D, Navin TR, Lennox JL, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. AIDS 2002, 16:85-95. http://amedeo.com/lit.php?id=11741166
4. Vogel F, Worth H, Adam D, et al. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.v. und der Deutschen Atemwegsliga. Chemotherapie Journal 2000, 1:3-23 Komplett im Internet: http://hiv.net/link.php?id=163

Kryptosporidien

Die Kryptosporidiose ist eine parasitäre, fäkal-oral übertragene Darmerkrankung, die vor allem durch das Protozoen *Cryptosporidium parvum* (2 Genotypen existieren, Genotyp 1 wird auch als *C. hominis* bezeichnet) hervorgerufen wird und von der sowohl immunkompetente als auch immungeschwächte Menschen betroffen sein können (Review: Chen 2002). Seit der Erstbeschreibung 1976 zählen Kryptosporidien zu den wichtigsten Durchfallkeimen weltweit. Haupt-Infektionsquellen dieses intrazellulären Parasiten sind Tiere, kontaminiertes Wasser und Nahrungsmittel. Die Inkubationszeit beträgt etwa 10 Tage. Während die Diarrhoen bei Gesunden oder bei HIV-Patienten mit mehr als 200 CD4-Zellen/µl gewöhnlich nach wenigen Tagen verschwinden, verläuft die Kryptosporidiose bei AIDS-Patienten oft chronisch und kann bei massivem Immundefekt (unter 50 CD4-Zellen/µl) durch Wasser- und Elektrolytverluste lebensbedrohlich werden (Colford 1996). Die chronische – nicht die akute! – Kryptosporidiose ist AIDS-definierend.

Klinik

Die wässrigen Diarrhoen können so stark sein, dass sie über Elektrolytverlust und Exsikkose zum Tode führen. 20 Stuhlentleerungen pro Tag sind nicht selten. Meist bestehen Tenesmen, oft Übelkeit und Erbrechen. Allerdings ist die Variabilität der Symptome groß. Fieber fehlt meistens. Gelegentlich kommt es zu einem Befall der Gallengänge mit erhöhten Gallenenzymen. Auch Pankreatitiden sind möglich.

Diagnostik

Wichtig ist, dass das Labor bei der Versendung der Stuhlproben explizit auf den Verdacht hingewiesen wird. Andernfalls werden Kryptosporidien meist übersehen. Wenn das Labor Erfahrung hat und den richtigen Tip erhält, reicht meist schon eine Stuhlprobe für den Nachweis. Antikörper oder sonstige Diagnostik helfen dagegen nicht weiter. Differentialdiagnostisch kommen alle Durchfallkeime in Frage.

Therapie

Eine anerkannte, spezifische Therapie existiert bislang nicht. Bei gutem Immunstatus sind die Diarrhoen selbstlimitierend; ein schlechter Immunstatus sollte unter allen Umständen mit HAART verbessert werden – dies führt oft zu einer Ausheilung (Carr 1998, Miao 2000). Um die Resorption der antiretroviralen Medikamente zu sichern, sollte symptomatisch mit Loperamid und/oder Tinctura opii simplex (BTM-Rezept, Maximaldosen „ausreizen"!) vorgegangen werden. Ist dies nicht erfolgreich, sollten auch andere Durchfallmittel, eventuell auch Sandostatin®, probiert werden. Auf eine ausreichende Hydratation muss geachtet werden – gelegentlich sind Infusionen notwendig.

Wir haben in Einzelfällen sehr gute Erfahrungen mit dem Antihelminthikum Nitazoxanid (Cryptaz™ oder Alinia™) gemacht. Nitazoxanid war in einer kleinen, randomisierten Studie gut wirksam und ist möglicherweise die erste tatsächlich wirksame Substanz bei Kryptosporidien (Rossignol 2001). Im amerikanischen Expanded-use-Programm (EAP) sprachen knapp zwei Drittel der Patienten auf die Therapie an (Rossignol 2006). Im Juni 2005 wurde Nitazoxamid für Kryptosporidien-

assoziierte Durchfälle zugelassen. Für AIDS-Patienten gibt es weder in den USA noch in Deutschland eine Zulassung; dies wird sich vermutlich auch in nächster Zeit nicht ändern. Möglicherweise gibt es in naher Zukunft noch eine Alternative: Rifaximin (Xifaxan™, 200 mg) ist ein neues, nicht absorbierbares Rifampicin-Derivat, das in den USA als Durchfallmittel bereits zugelassen ist. Erste Daten bei AIDS-Patienten mit Kryptosporidien sind vielversprechend (Gathe 2005).

Wenn die Immunrekonstitution nicht möglich ist und die Krankenkasse Scherereien macht, wird es schwierig: Paromomycin (Humatin®), ein nicht-resorbierbares Aminoglykosid-Antibiotikum, das in Pulver- und Tablettenform vorliegt, wird zwar immer wieder eingesetzt, nachdem kleine, unkontrollierte Studien auf einen günstigen Effekt auf die Diarrhoen hingewiesen hatten (White 2001). In der bisher einzigen doppelblind-randomisierten Studie zeigte sich jedoch kein Vorteil im Vergleich zu Plazebo (Hewitt 2000). Möglicherweise gibt es aber einen gewissen Effekt in Kombination mit Azithromycin (Smith 1998).

Therapie/Prophylaxe der Kryptosporidien (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		
symptomatisch	Loperamid +	Imodium® 2 – 6 x 1 Kps. à 2 mg (ü. den Tag verteilt) **oder** Imodium Lösung® 2 - 6 x 10 ml (10 ml = 2 mg) **und/oder**
	Opiumtinktur	Tinctura opii simplex 1% = 4 x 5-15 Tropfen
symptomatisch	Octreotid	Sandostatin Injektionslsg.® 2-3 x 1 Amp à 50 µg s.c. (Dosis nur langsam steigern)
Heilversuch	Nitazoxanid	Cryptaz™ 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Heilversuch	Rifaximin	Xifaxan™ 2 x 2 Tbl. à 200 mg
Heilversuch	Paromomycin + Azithromycin	Humatin Pulvis® 3 x 1 Btl. à 1 g **plus** Ultreon® 1 x 1 Tbl. à 600 mg
Prophylaxe		Expositionsprophylaxe: Kein Leitungswasser

Prophylaxe

Eine anerkannte Prophylaxe existiert nicht, obwohl in retrospektiven Analysen über einen protektiven Effekt von Rifabutin und von Clarithromycin berichtet wurde (Holmberg 1998). Wir halten es für wichtiger, dass Patienten vor allem in Ländern mit Hygiene-Problemen kein Leitungswasser trinken. Der Kontakt zu menschlichen und tierischen Fäkalien sollte vermieden werden. Wir haben außerdem die Erfahrung gemacht, dass Patienten vorwiegend in den Sommermonaten erkranken, und zwar oft nach einem Bad in Flüssen wie Isar oder Elbe. Kryptosporidien sind gegen die meisten Desinfektionsmittel resistent. Im Krankenhaus reichen jedoch die üblichen Hygienemaßnahmen (Handschuhe) aus. Die Patienten brauchen nicht isoliert zu werden, sollten allerdings nicht mit anderen deutlich immunsupprimierten Patienten zusammengelegt werden.

Literatur

1. Amadi B, Mwiya M, Musuku J, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. Lancet 2002, 360:1375-1380. http://amedeo.com/lit.php?id=12423984
2. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. Lancet 1998, 351:256-61. http://amedeo.com/lit.php?id=9457096
3. Chen XM, Keithly JS, Paya CV, LaRusso NF. Cryptosporidiosis. N Engl J Med 2002, 346: 1723-31.
4. Colford JM Jr, Tager IB, Hirozawa AM, et al. Cryptosporidiosis among patients infected with HIV. Factors related to symptomatic infection and survival. Am J Epidemiol 1996, 144:807-16. http://amedeo.com/lit.php?id=8890659
5. Gathe J, Smith K, Mayberry C et al. - Cure of severe cryptosporidial diarrhea with rifaximin in patients with AIDS. Poster11.3/1. 10th EACS 2005, Dublin.
6. Griffiths JK. Treatment for AIDS-associated cryptosporidiosis. J Infect Dis 1998, 178:915-6.
7. Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et al. Paromomycin: No more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced HIV infection. Clin Inf Dis 2000, 31:1084-92. http://amedeo.com/lit.php?id=11049793
8. Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC, et al. Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. JAMA 1998, 279:384-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9459473
9. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25: 124-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11103042
10. Rossignol JF. Nitazoxanide in the treatment of acquired immune deficiency syndrome-related cryptosporidiosis: results of the United States compassionate use program in 365 patients. Aliment Pharmacol Ther 2006, 24:887-94.http://amedeo.com/lit.php?id=16918894
11. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by Cryptosporidium parvum: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. J Infect Dis 2001, 184:103-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11398117
12. Smith NH, Cron S, Valdez LM, Chappell CL, White AC Jr. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. J Infect Dis 1998, 178:900-3. http://amedeo.com/lit.php?id=9728569
13. White AC, Cron SG, Chappell CL. Paromomycin in cryptosporidiosis. Clin Inf Dis 2001, 32:1516-7.

Kryptokokken

Infektionen durch den Hefepilz *Cryptococcus neoformans* sind gefürchtet, wenn auch in Europa selten. In den USA und in Südostasien sind sie sehr viel häufiger und gehören weltweit zu den wichtigsten AIDS-definierenden Erkrankungen. *C. neoformans* wird wahrscheinlich per Inhalation übertragen. Vogelkot ist ein wichtiges Erregerreservoir. Die Lungeninfektion verläuft bei immunkompetenten Personen gelegentlich inapparent, bei HIV-Patienten ist sie fast immer der Beginn einer disseminierten Erkrankung. Der wesentliche Manifestationsort neben den Lungen ist, nach hämatogener Streuung, das ZNS. Eine Liquoruntersuchung ist daher bei jedem Erkrankungsverdacht obligat. Allerdings kommen auch isolierte Hautmanifestationen und Lymphadenitiden vor. Andere Organbeteiligungen mit Befall des Urogenital- oder Gastrointestinaltrakts sind eher selten.

Die Kryptokokkose tritt fast immer bei massiver Immunschwäche auf. In einer Fallsammlung von 114 Patienten in Deutschland hatten 87 % weniger als 100 CD4-Zellen/µl, der Median lag bei 30/µl (Weitzel 1999). Die Kryptokokkose wird außerdem relativ häufig im Rahmen eines IRIS gesehen.

Unbehandelt verläuft die Kryptokokkose letal. Die Therapie ist kompliziert, langwierig und nur stationär zu empfehlen. Rezidive waren in der prä-HAART-Ära häufig (mindestens 15 %). Sie sind heute seltener. Die Prognose hat sich deutlich verbessert, die Mortalität ist von 64 auf 15/100 Personenjahre gesunken – bei allerdings gleich bleibender Frühmortalität (Lortholary 2006).

Klinik

Die *ZNS-Manifestation* mit einem enzephalitischen Bild ist am häufigsten (ca. 80 %). Die Patienten klagen vor allem über Kopfschmerzen und Fieber. Die ebenfalls häufigen Bewusstseinsstörungen (Verwirrung) nehmen oft im Laufe weniger Tage rasch zu. Mitunter bestehen Gang-, Hör- oder Visusstörungen sowie Paresen, vor allem der Hirnnerven – fast immer ist der Hirndruck erhöht. Eine meningeale Reizsymptomatik fehlt dagegen üblicherweise. Im Rahmen eines IRIS ist die Klinik oft untypisch und durch Abszedierungen gekennzeichnet (Manfredi 1999). Bei *pulmonalem Befall* bestehen Symptome einer atypischen Pneumonie mit unproduktivem Husten und Brustschmerzen. *Hautläsionen* können anfangs wie Mollusca contagiosa aussehen, die später zu größeren ulzerativen Läsionen konfluieren.

Diagnostik

Eine Kryptokokkose ist lebensgefährlich, die Mortalität liegt zwischen 6 und 25 % (Saag 2000). Keine Zeit vertrödeln – bei jedem Verdacht (zum Beispiel positiver Kryptokokken-Antigen-Test) müssen vor allem Lunge und ZNS zügig untersucht werden. Im Röntgen-Thorax sieht man allerdings oft nicht viel, weshalb bei Verdacht auf pulmonalen Befall unbedingt ein HR-CT gemacht werden sollte. Das bildmorphologische Spektrum der Läsionen ist vielfältig: Verstreute, kleine Herde wie bei Tuberkulose sind möglich, ebenso scharf abgrenzbare Infiltrate, die eher an eine Bronchopneumonie erinnern. Kavernen-Bildungen, auch Bronchiektasen kommen vor. Es sollte daher auf jeden Fall versucht werden, den Erreger über eine BAL eindeutig zu identifizieren.

Bei neurologischen Symptomen sollte immer ein MRT des Kopfes gemacht werden. Im Gegensatz zur Toxoplasmose und zum zerebralen Lymphom ist es allerdings meist unauffällig, und einzelne oder multiple Massenläsionen (Kryptokokkome) sind sehr selten. Dennoch ist der Hirndruck bei Patienten oft erhöht (Funduskopie: Papillenödem?).

Wichtigste Untersuchung bei der Kryptokokkose ist die Liquorpunktion (nach Funduskopie und MRT!). Sie bringt mit einem Tuschepräparat in nahezu allen Fällen die Diagnose. Auch bei pulmonaler oder anderer Lokalisation muss der Liquor untersucht werden, um einen ZNS-Befall auszuschließen. Cryptococcus-Antigen im Blut (Titer > 1:8) ist ein guter Parameter und sollte immer bestimmt werden. Blutkulturen sind ebenfalls oft positiv. Bei kutanem Befall wird die Diagnose zumeist nur bioptisch gestellt.

Therapie

Bei der Meningitis ist akut immer eine Kombination aus mehreren Antimykotika erforderlich, und auf die akute Therapiephase folgt eine Erhaltungstherapie mit Fluconazol (Saag 2000).

Die Kombination verhindert Resistenzen und erlaubt eine Verkürzung der Akuttherapie auf vier bis sechs Wochen. Welche Kombination verwendet werden soll, ist jedoch nicht geklärt. In Deutschland wird bei Meningitis oft eine Kombination mit den drei Antimykotika Amphotericin B, Flucytosin und Fluconazol eingesetzt. Die Raten für eine Vollremission bei Meningitis liegen unter der Dreifachtherapie bei etwa 80 % (Weitzel 1999) und damit möglicherweise etwas höher als unter der in den USA bevorzugten Duotherapie mit Amphotericin B und Flucytosin (van der Horst 1997). Neuere Daten lassen jedoch Zweifel an der Überlegenheit der Dreifachtherapie aufkommen. So war in einer kleinen, randomisierten Studie aus Thailand an 64 Patienten die Kombination aus Amphotericin B und Flucytosin am effektivsten – gemessen an der Kryptokokken-Clearance im Liquor (Brouwer 2004). Sie war sogar signifikant besser als die Dreifachtherapie oder auch Amphotericin B und Fluconazol.

Dennoch: Angesichts der Toxizität von Flucytosin (das es überdies nur noch als Infusion und nicht mehr in Tablettenform gibt) favorisieren wir die Kombination aus Amphotericin B und Fluconazol. Wir fangen außerdem noch während der Akuttherapie bei den fast immer unbehandelten Patienten mit einer HAART an.

Liposomales Amphotericin (Ambisome®) ist – abgesehen von einer deutlich geringeren Toxizität – wahrscheinlich etwas wirkungsvoller als konventionelles Amphotericin B (Leenders 1997, Hamill 1999). Die Therapie ist jedoch auch bei Ambisome®-haltigen Kombinationen sehr toxisch. Tägliche Kontrollen von Nieren- und Leberwerten, Blutbild und Elektrolyten sind zu empfehlen. Fluconazol sollte insbesondere bei verwirrten Patienten als Infusion gegeben werden.

Bei isoliert pulmonalem Befall (Liquor negativ!) oder anderen extrazerebralen Manifestationen behandeln wir ebenfalls ohne Flucytosin und beenden die Akuttherapie mit Amphotericin B und Fluconazol schon nach zwei statt nach vier Wochen. Einen positiven Kryptokokken-Antigen-Test ohne Nachweis für ZNS-, Lungen- oder andere Infektion würden wir nur mit Fluconazol behandeln.

Der Therapieerfolg wird durch Klinik und wiederholte Lumbalpunktionen überwacht. Nach zwei Wochen ist der Liquor in rund 60 % der Fälle negativ (Saag 2000). Ist dies der Fall, frühestens aber nach vier Wochen, kann auf eine Erhaltungstherapie umgestellt werden. Bei erhöhtem Hirndruck kann eine Liquordrainage notwendig werden, Steroide haben hier keinen Effekt (Saag 2000).

Prophylaxe

Eine Primärprophylaxe gegen *Cryptococcus neoformans* wird nicht empfohlen, da selbst in Endemiegebieten wie Thailand kein Überlebensvorteil gezeigt wurde (McKinsey 1999, Chariyalertsak 2002). Die Exposition kann man wohl ebenfalls nicht verhindern.

Die Sekundärprophylaxe bzw. Erhaltungstherapie besteht aus Fluconazol. Es ist deutlich wirksamer als Itraconazol – in einer großen, randomisierten Studie betrug die Rezidivrate unter Fluconazol nur 4 % gegenüber 23 % im Itraconazol-Arm, und die Studie wurde vorzeitig abgebrochen (Saag 1999). Fluconazol kann wahrscheinlich, wie einige Studien nahelegen (Aberg 2002, Kirk 2002, Vibhagool 2003, Mussini 2004), bei ausreichender Immunrekonstitution (über 100 CD4-Zellen, Viruslast drei Monate unter der Nachweisgrenze) und nach mindestens sechs Monaten Erhaltungstherapie abgesetzt werden. Zuvor sollte sicherheitshalber das Cryptococcus-Antigen kontrolliert werden (Mussini 2004). Bei positivem Antigen, das insbesondere bei hohen Titern mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert ist (Lortholary 2006), wird die Therapie fortgesetzt.

Therapie/Prophylaxe der Kryptokokkose (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen), zur Applikation siehe unbedingt auch Medikamententeil, Seite 673 !

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens sechs Wochen
Therapie der Wahl	Amphotericin B	Amphotericin B® 1 x 0.5-0.75 mg/kg **oder** AmBisome® 1 x 3 mg/kg (Zubereitung via Apotheke) **plus**
	+ Fluconazol	Diflucan® 2 x 1 Inf.-Flasche à 200 mg i.v. **oder** Diflucan® oder Fluconazol CT/Stada 2 x 1 Kps. à 200 mg **plus**
	+ Flucytosin*	Ancotil® 4 x 1 Inf.-Flasche à 250 ml (2,5 g) i.v. (= 100-150 mg/kg verteilt auf 4 Einzelgaben)
Erhaltungstherapie		Absetzen ab > 200 CD4-Zellen/µl > 6 Monate mgl.
Therapie der Wahl	Fluconazol	Diflucan® oder Fluconazol CT/Stada 1 x 1-2 Kps. à 200 mg
Alternative	Itraconazol	Sempera® 2 x 2 Kps. à 100 mg
Primär-Prophylaxe		Nicht empfohlen

*Anmerkung: Wir lassen das Flucytosin meist weg. Stattdessen fangen wir noch während der Akuttherapie bei den fast immer unbehandelten Patienten mit einer HAART an.

Literatur

1. Aberg JA, Price RW, Heeren DM, Bredt B. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with AIDS, following immunologic response to antiretroviral therapy. J Infect Dis 2002, 185:1179-82. http://amedeo.com/lit.php?id=11930330
2. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. Lancet 2004, 363:1764-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15172774
3. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in Thailand. Clin Infect Dis 2002, 34:277-84. http://amedeo.com/lit.php?id=11740718
4. Hamill RJ, Sobel J, El-Sadr W, et al. Randomized double blind trial of Ambisome and amphotericin B in acute cryptococcal meningitis in AIDS patients. 39th ICAAC 1999, San Francisco; Abstract 1161
5. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002, 137:239-50. http://amedeo.com/lit.php?id=12186514
6. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. AIDS 1997, 11:1463-71. http://amedeo.com/lit.php?id=9342068
7. Lortholary O, Poizat G, Zeller V, et al. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS 2006, 20:2183-91. http://amedeo.com/lit.php?id=17086058
8. Manfredi R, Pieri F, Pileri SA, Chiodo F. The changing face of AIDS-related opportunism: cryptococcosis in the HAART era. Case reports and literature review. Mycopathologia 1999, 148:73-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11189746
9. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced HIV infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. Clin Infect Dis 1999, 28:1049-56. http://amedeo.com/lit.php?id=10452633
10. Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. Clin Infect Dis 2004, 38:565-71.http://amedeo.com/lit.php?id=14765351
11. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 1999, 28:291-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10064246
12. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000, 30:710-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10770733
13. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the AIDS. N Engl J Med 1997, 337:15-21. http://amedeo.com/lit.php?id=9203426
14. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C, Ingsathit A. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. Clin Infect Dis 2003, 36:1329-31. http://amedeo.com/lit.php?id=12746781
15. Weitzel A, Arasteh K, Mertenskötter T, et al. Kryptokokkosen bei HIV-positiven Patienten in Deutschland – eine Auswertung 24 deutscher Zentren. In: Brockmeyer NH et al. HIV-Infekt, Springer-Verlag; 1999.

Salmonellen-Septikämie

Die Infektion mit nicht-typhoiden Salmonellenarten, die bei Gesunden in der Regel lediglich eine Enteritis verursachen, können bei immunsupprimierten Patienten schwere Septikämien zur Folge haben (Jacobs 1985). Wichtigstes Erregerreservoir sind Nahrungsmittel, vor allem Geflügel. Rezidivierende, nicht-typhoide Salmonellen-Septikämien gelten als AIDS-definierend. In Mitteleuropa sind Salmonella-Septikämien bei HIV-Patienten selten und machen weniger als 1 % aller AIDS-Fälle aus. In der Schweizer Kohorte wurden bei über 9.000 HIV-Patienten über einen Zeitraum von neun Jahren lediglich 22 Fälle von rekurrenten Salmonellosen dokumentiert (Burckhardt 1999). In Südeuropa oder Afrika sind Salmonellosen viel häufiger. In einigen Regionen sind Salmonellen bei HIV-Patienten sogar die am häufigsten in Blutkulturen nachgewiesenen Erreger. Beschrieben sind außer Septikämien auch atypische Infektionen mit Osteomyelitiden, Empyemen, Lungenabszessen, Pyleonephritiden oder Meningitiden (Albrecht 1992, Nadelman 1985). Rezidive sind häufig.

Klinik/Diagnostik

Die Patienten sind oft schwer krank. Schüttelfrost, hohes Fieber sind meistens vorhanden, Diarrhoen sind dagegen nicht obligat. Sofern nicht rechtzeitig behandelt wird, droht ein septischer Schock. Mittels Blutkulturen werden in erster Linie die Enteritis-Salmonellenstämme *S. enteritides* und *S. typhimurium* isoliert. Die Erreger von Typhus und Paratyphus, *S. typhi* und *S. paratyphi*, kommen nur selten vor.

Therapie

Ciprofloxacin ist Mittel der Wahl (Jacobson 1989). Obgleich die orale Bioverfügbarkeit gut ist, favorisieren wir die intravenöse Gabe. Auch Cephalosporine wie Cefotaxim oder Ceftriaxon wirken. Dagegen haben Resistenzen gegen Cotrimoxazol oder Ampicillin zugenommen. Meist reicht die einwöchige Gabe von Ciprofloxacin oder Ceftriaxon aus. Eine Erhaltungstherapie sollte auf 6-8 Monate ausgedehnt und nicht zu früh abgesetzt werden (Hung 2001). Die früher lebenslang propagierte Rezidivprophylaxe (Nelson 1992) scheint allerdings nicht mehr erforderlich zu sein.

Prophylaxe

Eine medikamentöse Prophylaxe wird nicht empfohlen. Allerdings sollten HIV-Patienten generell darauf hingewiesen werden, dass sie insbesondere in südlichen Ländern mehr auf Nahrungsmittelhygiene achten.

Therapie/Prophylaxe der Salmonellen-Sepsis (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		7-14 Tage
Therapie der Wahl	Ciprofloxacin	Ciprobay® 2 x 1 Inf-Fl. à 200 mg i.v.
Alternative	Ceftriaxon	Rocephin® 1 x 1 Inf-Fl. à 2 g i.v.
Prophylaxe		
	Gegen Rezidive	Ciprobay® 2 x 1 Tbl. à 500 mg (6-8 Monate)

Literatur

1. Albrecht H, Stellbrink HJ, Fenske S, Steiner P, Greten H. Salmonella typhimurium lung abscesses in an HIV-infected patient: successful treatment with oral ciprofloxacin. AIDS 1992, 6:1400-1.
2. Burckhardt B, Sendi P, Pfluger D, et al. Rare AIDS-defining diseases in the Swiss HIV Cohort Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999, 18:399-402. http://amedeo.com/lit.php?id=10442416
3. Hung CC, Hsieh SM, Hsiao CF, Chen MY, Sheng WH. Risk of recurrent non-typhoid Salmonella bacteraemia after early discontinuation of ciprofloxacin as secondary prophylaxis in AIDS patients in the era of HAART. AIDS 2001, 15:645-7.
4. Jacobs JL, Gold JW, Murray HW, Roberts RB, Armstrong D. Salmonella infections in patients with the AIDS. Ann Intern Med 1985, 102:186-8. http://amedeo.com/lit.php?id=3881072
5. Jacobson MA, Hahn SM, Gerberding JL, et al. Ciprofloxacin for Salmonella bacteremia in the AIDS. Ann Intern Med 1989, 110:1027–1029.
6. Nadelman RB, Mathur-Wagh U, Yancovitz SR, Mildvan D. Salmonella bacteremia associated with the AIDS. Arch Intern Med 1985, 145:1968-71. http://amedeo.com/lit.php?id=3904653
7. Nelson MR, Shanson DC, Hawkins DA, Gazzard BG. Salmonella, Campylobacter and Shigella in HIV-seropositive patients. AIDS 1992, 6:1495-8. http://amedeo.com/lit.php?id=1362879

"Immunrekonstitutionssyndrom" (IRIS)

Mitte 1997 bzw. Anfang 1998 wurde erstmals über HIV-Patienten berichtet, bei denen sich wenige Wochen nach Beginn einer HAART ungewöhnliche CMV-Retinitiden (Jacobsen 1997) bzw. abszedierende MAC-Infektionen (Race 1998) manifestiert hatten. So unterschiedlich Erreger und Lokalisation auch waren – gemein waren diesen Krankheitsbildern eine ausgeprägte inflammatorische Komponente und eine deutliche Immunrekonstitution der Patienten. Schon früh wurde daher ein Syndrom postuliert, bei dem eine bereits vor Therapiebeginn latent bestehende Infektion durch das sich restaurierende Immunsystem suffizienter bekämpft wird (Übersicht: Shelbourne 2006). Mittlerweile werden dem "Immunrekonstitutionssyndrom" (die weithin geläufige Abkürzung IRIS steht für „Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome") zahllose Erkrankungen zugeordnet. Diese unterscheiden sich meist erheblich von den aus der prä-HAART-Ära bekannten Manifestationen.

Man sollte sich nicht von „untypischen" klinischen oder radiologischen Bildern verunsichern lassen. Beim IRIS gelten drei Regeln:

1. Es gibt nichts, was es nicht gibt.

2. Nichts ist mehr so wie in der prä-HAART-Ära.

3. Ein IRIS bedeutet nicht, dass HAART versagt hat. Die Prognose ist meist gut!

Wie häufig treten Immunrekonstitutionssyndrome auf? Wir halten angesichts unserer eigenen Erfahrung bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl eine Häufigkeit von 5-10 % für realistisch. Eine hohe Viruslast vor Therapiestart bzw. ein rascher Abfall unter HAART scheint ein wichtiger Prädiktor für ein IRIS zu sein (Hoffmann 1999, Shelburne 2005). Die andernorts angegebene Prävalenz von 25 % erscheint doch ein wenig zu hoch (French 2000). Wenn nur die Patienten berücksichtigt werden, die bereits vor HAART-Beginn nachweislich mit zum Beispiel Mykobakterien oder Kryptokokken infiziert waren, werden allerdings Raten von 30 % und mehr erreicht (Shelburne 2005).

Mykobakterielle IRIS: Für MAC übersteigt die Zahl publizierter Fälle mit fistelnden Lymphadenitiden, kutanen oder muskulären Abszessen, Osteomyelitiden, Nephritiden oder Meningitiden den zitierbaren Rahmen. Wir selber sahen bei insgesamt 83 Patienten, die bei weniger als 200 CD4-Zellen/µl mit HAART begannen, in den ersten Wochen nach Therapiebeginn 6 Mykobakteriosen, darunter 4 MAC-Infektionen (Hoffmann 1999). Die Lymphknoten-Abszesse treten meist in den ersten Wochen unter HAART auf. Es muss nicht immer avium sein: Auch IRIS-Fälle mit *Mycobacterium xenopi* oder *Mycobacterium kansasii* wurden beschrieben (Chen 2004, Phillips 2005).

Zur Tuberkulose existieren ebenfalls zahlreiche Berichte (John 1998, Chien 1998), die an die seit den 50er Jahren bekannten "paradoxen" Reaktionen bei der TB-Therapie erinnern. Gemein ist diesen Patienten, dass sie sich klinisch unter suffizienter Tuberkulostase und HAART-vermittelter Immunrekonstitution zunächst drastisch verschlechtern. Meningitiden, zum Teil aber auch exorbitante Lymphknotenschwellungen mit oft unspezifischer Histologie komplizieren den Verlauf, um dann erstaunlich rasch und gut auf Steroide anzusprechen. In einer Studie zeigte sich bei vier von fünf Patienten, die nach HAART und deutlichen CD4-Zellanstiegen kli-

nisch ungewöhnliche Mykobakteriosen entwickelt hatten, in vitro ein signifikanter Anstieg der MAC-spezifischen T-Zell-Antwort – wahrscheinlich ein Beleg dafür, dass es sich bei diesen Phänomenen tatsächlich um die Demaskierung subklinischer Infektionen handelt (Foudraine 1999).

CMV-IRIS: Neben den Mykobakteriosen wurden ebenfalls zahlreiche ungewöhnliche CMV-Fälle unter HAART publiziert. Die inflammatorische CMV-Retinitis mit visusbedrohender Vitritis, Papillitis und Makulaödem gilt heute als eigenständiges Syndrom und unterscheidet sich im Verlauf erheblich von der CMV-Retinitis aus der Prä-HAART-Ära (Jacobson 1997, Whitcup 2000). Neovaskularisierungen bedrohen den Visus selbst nach Ausheilung (Wright 2003). In einer prospektiven Studie an 30 Patienten mit CMV-Retinitis, die unter HAART mindestens 2 Monate > 60 CD4-Zellen/µl erreicht hatten, entwickelten 19 Patienten (63 %!) symptomatische Vitritiden mit teilweise erheblichem Visusverlust (Karavellas 1999). In einer kleinen prospektiven Kohorte waren es sogar 12 von 14 Patienten (Whitcup 2000). Analog zu MAC zeigten auch hier in vitro-Untersuchungen, dass sich die CMV-spezifische Antwort bei jenen Patienten mit Vitritis am stärksten verbessert (Mutimer 2002, Stone 2002). Inflammatorische CMV-Manifestationen beschränken sich nicht nur auf die Retina, sondern können auch andere Organe betreffen (Gilquin 1997).

PML-IRIS: Die „inflammatorische PML" im Rahmen eines IRIS unterscheidet sich grundlegend von den infausten Fällen der prä-HAART-Ära (Cinque 2001, Collazos 1999, Kotecha 1998, Miralles 2001). Die Klinik ist oft zunächst fulminanter, und radiologisch sieht man ein PML-untypisches Kontrastmittel-Enhancement, das sich mit der Zeit allmählich zurückbildet. Die Patienten haben eine günstigere Prognose, und die PML scheint sogar auszuheilen (Hoffmann 2003, Du Pasquier 2003). Wir betreuen inzwischen mehrere Patienten mit inflammatorischer PML, die über Jahre beschwerdefrei und teilweise ohne jede Residualsymptomatik leben. Allerdings gibt es auch Berichte von tödlichen inflammatorischen PML-Fällen (Safdar 2002). Steroide bringen nach unserer Erfahrung nichts, es gibt allerdings Berichte über positive Effekte (Nuttall 2004).

Kryptokokken-IRIS: Auch hier sind zahlreiche inflammatorische Verläufe beschrieben (Manfredi 1999, Woods 1998, Cinti 2001, Breton 2002, Jenny-Avital 2002, King 2002, Boelaert 2004, Lortholary 2005, Shelburne 2005, Skiest 2005). Nach MAC/TBC und CMV sind Kryptokokken wahrscheinlich die wichtigsten IRIS-Erreger. Insbesondere bei schwer immunkompromittierten Patienten, die im Anschluss an eine Kryptokokken-Therapie mit HAART beginnen, ist in den ersten Wochen und Monaten große Wachsamkeit geboten. In neueren Studien zeigte sich, dass bei koinfizierten Patienten in 10-30 % mit einem Kryptokokkoken-IRIS zu rechnen ist (Lortholary 2005, Shelburne 2005). Im MRT zeigt sich meist eine Choriomeningitis mit einem deutlichen Enhancement in den Plexus choroidei. Das Kryptokokken-Antigen im Liquor ist positiv, die Kultur bleibt jedoch negativ (Boelaert 2004). Der Liquordruck ist oft besonders hoch (Shelburne 2005). Neben Meningitiden kommen auch Lymphadenitiden vor (Skiest 2005).

Andere Infektionen: Auch dazu gibt es diverse Fallbeispiele, so für Leishmaniosen (Jiménez-Expósito 1999), Pneumocysten (Barry 2002, Koval 2002), zerebrale Toxoplasmosen (Tsambiras 2001, Stout 2002, Ghosn 2003) und Herpes-Infektionen (Fox 1999). Auch Herpes zoster-Episoden und Schübe von Hepatitis B oder C

scheinen unter HAART aufzutreten, vor allem in den ersten Wochen (Behrens 2000, Chung 2002, Manegold 2001, Martinez 1998, Domingo 2001). Ein HHV-8-assoziiertes Kaposi-Sarkom kann sich unter HAART im Rahmen eines IRIS deutlich verschlechtern (Bower 2005, Leidner 2005). Ferner wurde über zunehmende Hautprobleme wie Exazerbationen von präexistenten Follikulitiden oder Dermatosen berichtet (Handa 2001, Lehloenyia 2006). Sogar zu Parvoviren und Lepra gibt es Berichte (Nolan 2003, Couppie 2004).

Andere Erkrankungen: Längst werden dem IRIS nicht mehr nur opportunistische Infektionen zugeschrieben, sondern auch Autoimmunerkrankungen wie Morbus Basedow, Lupus erythematodes, Sweet- und Reiter-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom, aber auch akute Porphyrie oder Sarkoidose, um nur einige zu nennen (Bevilacqua 1999, Behrens 1998, Fox 1999, Gilquin 1998, Makela 2002, Mirmirani 1999, Neumann 2003, Piliero 2003). So wurde sogar über zwei Fälle der Peyronie-Krankheit, einer Penisfibromatose (!), berichtet (Rogers 2004). Diese Berichte lassen zumeist jedoch die Frage offen, ob das alles wirklich durch die Immunrekonstitution provoziert wird oder manches nicht bisweilen auch rein zufällig ist. Während die meisten Publikationen anfangs noch wenig über rein hypothetische Überlegungen hinaus zur Ätiologie zu bieten hatten, wurde in letzter Zeit klarer, dass es neben der Aktivierung der zellulären Immunantwort auch Veränderungen des Zytokin-Netzwerkes sind, die in die Pathogenese des IRIS involviert sind – offenbar sind die Mechanismen je nach Erkrankung und genetischem Profil aber unterschiedlich (Price 2001, Shelbourne 2005).

Konsequenzen

Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl (und vor allem jene, die gleichzeitig eine hohe Viruslast haben) und eine HAART beginnen, sollten in den ersten Wochen klinisch aufmerksam beobachtet werden. Wachsamkeit ist gerade bei jenen deutlich immunsupprimierten Patienten geboten, die sehr lange jegliche antiretrovirale Therapie ablehnten, sich jetzt aber körperlich “angeschlagen“ (subfebril?) fühlen und “nach längerer Überlegung“ doch mit HAART beginnen möchten. Hier liegt oft bereits eine latente Infektion vor, die sich bei Immunrekonstitution rasch demaskieren wird. Je schlechter der Immunstatus und je länger er schlecht war, desto höher ist die Gefahr eines IRIS.

Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie und Funduskopie sollten bei diesen Patienten vor Therapiebeginn zum Standardprogramm gehören. Die heute gerne vernachlässigte klinische Untersuchung ist ernst zu nehmen. Für problematisch halten wir den Vorschlag einiger Autoren, bei erheblich immunkompromittierten Patienten noch vor HAART mit einer MAC-Prophylaxe zu beginnen. Prophylaxen können ein MAC-IRIS nicht verhindern (Phillips 2002+2005). Ob die Gabe von IL-2 oder GM-CSF Sinn macht (Pires 2005), müssen prospektive klinische Studien erst beweisen.

Insbesondere bei Mykobakteriosen sollte dagegen mit Steroiden nicht gespart werden. In jedem Fall sollte man sich auf untypische Lokalisationen, Befunde und Verläufe der opportunistischen Infektionen einstellen. Die Prognose des IRIS ist generell gut, die Mortalität ist nicht höher als bei Patienten ohne IRIS (Park 2006).

Literatur

1. Aberg JA, Chin-Hong PV, McCutchan A, et al. Localized osteomyelitis due to Mycobacterium avium complex in patients with HIV receiving HAART. Clin Infect Dis 2002, 35:E8-E13. http://amedeo.com/lit.php?id=12060894
2. Barry SM, Lipman MC, Deery AR, Johnson MA, Janossy G. Immune reconstitution pneumonitis following Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected subjects. HIV Med 2002, 3:207-11. http://amedeo.com/lit.php?id=12139660
3. Behrens G, Knuth C, Schedel I, Mendila M, Schmidt RE. Flare of SLE following HAART. Lancet 1998, 351:1057-8.
4. Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in HIV infection following effective antiretroviral therapy. Immunobiology 2000, 202:186-93. http://amedeo.com/lit.php?id=10993293
5. Bevilacqua S, Hermans P, Van Laethem Y, Demaubeuge J, Clumeck N. Sweet's syndrome in an HIV-infected patient. AIDS 1999, 13: 728-9.
6. Boelaert JR, Goddeeris KH, Vanopdenbosch LJ, Casselman JW. Relapsing meningitis caused by persistent cryptococcal antigens and immune reconstitution after the initiation of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2004, 18:1223-4.
7. Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 2005, 23:5224-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16051964
8. Breton G, Seilhean D, Cherin P, Herson S, Benveniste O. Paradoxical intracranial cryptococcoma in an HIV-infected man being treated with combination antiretroviral therapy. Am J Med 2002, 113: 155-7.
9. Chen F, Sethi G, Goldin R, Wright AR, Lacey CJ. Concurrent granulomatous Pneumocystis carinii and Mycobacterium xenopi pneumonia: an unusual manifestation of HIV immune reconstitution disease. Thorax 2004, 59:997-999. http://amedeo.com/lit.php?id=15516479
10. Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. Chest 1998, 114: 933-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9743188
11. Chung RT, Evans SR, Yang Y, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in HCV RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by HCV in co-infected subjects. AIDS 2002, 16:1915-1923. http://amedeo.com/lit.php?id=12351951
12. Cinque P, Pierotti C, Vigano MG, et al. The good and evil of HAART in HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. J Neurovirol 2001, 7:358-63. http://amedeo.com/lit.php?id=11517417
13. Cinti SK, Armstrong WS, Kauffman CA. Recurrence of increased intracranial pressure with antiretroviral therapy in an AIDS patient with cryptococcal meningitis. Mycoses 2001, 44:497-501.
14. Collazos J, Mayo J, Martinez E, Blanco MS. Contrast-enhancing progressive multifocal leukoencephalopathy as an immune reconstitution event in AIDS patients. AIDS 1999, 13: 1426-1428.
15. Couppie P, Abel S, Voinchet H, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. Arch Dermatol. 2004, 140:997-1000. http://amedeo.com/lit.php?id=15313818
16. Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with HIV-1 infection. Am J Med 2001, 110:605-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11382367
17. Du Pasquier RA, Koralnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? J Neurovirol 2003, 9 Suppl 1:25-31. http://amedeo.com/lit.php?id=12709868
18. Foudraine NA, Hovenkamp E, Notermans DW, et al. Immunopathology as a result of HAART in HIV-1-infected patients. AIDS 1999, 13:177-84. http://amedeo.com/lit.php?id=10202823
19. Fox PA, Barton SE, Francis N, et al. Chronic erosive herpes simplex virus infection of the penis, a possible immune reconstitution disease. HIV Med 1999, 1:10-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11737324
20. Fox PA, Boag FC, Hawkins DA, Francis N. Acute porphyria following commencement of indinavir. AIDS 1999, 13: 622-3.
21. French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with HAART. HIV Med 2000, 1:107-15. http://amedeo.com/lit.php?id=11737333
22. Ghosn J, Paris L, Ajzenberg D, et al. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a HIV type 1-infected patient with immune recovery. Clin Infect Dis 2003; 37: E112-4. http://amedeo.com/lit.php?id=13130422
23. Gilquin J, Piketty C, Thomas V et al. Acute CMV infection in AIDS patients receiving combination therapy including protease inhibitors. Abstract 629, 4th CROI 1997, Washington, USA.
24. Gilquin J, Viard JP, Jubault V, Sert C, Kazatchkine MD. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART. Lancet 1998, 352:1907-8.
25. Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? J Eur Acad Dermatol Venereol 2001, 15:430-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11763384
26. Hoffmann C, Degen O, Horst HA, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Immune reconstitution in severely immunocompromised patients initiating HAART – the critical first months. 7. Deutscher AIDS-Kongress 1999, Essen, F1088.
27. Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leucoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003, 74:1142-4. http://amedeo.com/lit.php?id=12876257
28. Hoffmann C, Horst HA, Degen O, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Manifestation of Mycobacterial Lymphadenitis after Initiating of HAART. Abstract 22172, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva, Suisse.
29. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of HAART. Lancet 1997, 349:1443-5.
30. Jenny-Avital ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2002; 35: E128-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12471589
31. Jiménez-Expósito MJ, Alonso-Villaverde C, Sardà P, Masana L. Visceral leishmaniasis in HIV-infected patients with non-detectable HIV-1 viral load after HAART. AIDS 1999, 13:152-3.
32. John M, French MA. Exacerbation of the inflammatory response to mycobacterium tuberculosis after antiretroviral therapy. Med J Aust 1998, 169: 473-4.
33. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful HAART. J Infect Dis 1999, 179: 697-700. http://amedeo.com/lit.php?id=9952380
34. King MD, Perlino CA, Cinnamon J, Jernigan JA. Paradoxical recurrent meningitis following therapy of cryptococcal meningitis: an immune reconstitution syndrome after initiation of highly active antiretroviral therapy. Int J STD and AIDS 2002, 13: 724-726.
35. Kotecha N, George MJ, Smith TW, Corvi F, Litofsky NS. Enhancing progressive multifocal leukoencephalopathy: an indicator of improved immune status? Am J Med 1998, 105:541-3.
36. Koval CE, Gigliotti F, Nevins D, Demeter LM. Immune reconstitution syndrome after successful treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in a man with HIV type 1 infection. Clin Infect Dis 2002, 35:491-3.
37. Lehloenya R, Meintjes G. Dermatologic manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome. Dermatol Clin 2006, 24:549-70.
38. Leidner RS, Aboulafia DM. Recrudescent Kaposi's sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. AIDS Patient Care STDS 2005, 19:635-44. http://amedeo.com/lit.php?id=16232048
39. Makela P, Howe L, Glover S, Ferguson I, Pinto A, Gompels M. Recurrent Guillain-Barre Syndrome as a complication of immune reconstitution in HIV. J Infect 2002, 44:47-9.

40. Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving HAART. Clin Infect Dis 2001, 32: 144-8.. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11118394

41. Manfredi R, Pieri F, Pileri SA, Chiodo F. The changing face of AIDS-related opportunism: cryptococcosis in the HAART era. Case reports and literature review. Mycopathologia 1999, 148:73-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11189746

42. Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. Clin Infect Dis 1998, 27:1510-3. http://amedeo.com/lit.php?id=9868668

43. Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, et al. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after HAART. AIDS 2001, 15:1900-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11579261

44. Mirmirani P, Maurer TA, Herndier B, et al. Sarcoidosis in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. J Am Acad Dermatol 1999, 41:285-6.

45. Mutimer HP, Akatsuka Y, Manley T, et al. association between immune recovery uveitis and a diverse intraocular cytomegalovirus-specific cytotoxic T cell response. J Infect Dis 2002, 186: 701-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12195359

46. Neumann S, Kreth F, Schubert S, Mossner J, Caca K. Reiter's syndrome as a manifestation of an immune reconstitution syndrome in an hiv-infected patient: successful treatment with doxycycline. Clin Infect Dis 2003; 36: 1628-9.

47. Nolan RC, Chidlow G, French MA. Parvovirus b19 encephalitis presenting as immune restoration disease after highly active antiretroviral therapy for HIV infection. Clin Infect Dis 2003; 36: 1191-4. http://amedeo.com/lit.php?id=12715316

48. Nuttall JJ, Wilmshurst JM, Ndondo AP, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced HIV infection: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. Pediatr Infect Dis J 2004, 23:683-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15247614

49. Park WB, Choe PG, Jo JH, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the first year after HAART: influence on long-term clinical outcome. AIDS 2006, 20:2390-2.

50. Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. Clin Infect Dis 2005, 41:1483-97. http://amedeo.com/lit.php?id=16231262

51. Phillips P, Chan K, Hogg R, et al. Azithromycin prophylaxis for Mycobacterium avium complex during the era of HAART: evaluation of a provincial program. Clin Infect Dis 2002, 34: 371-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11774085

52. Piliero PJ, Fish DG, Preston S, et al. Guillain-Barre syndrome associated with immune reconstitution. Clin Infect Dis 2003; 36:e111-4. http://amedeo.com/lit.php?id=12715328

53. Pires A, Nelson M, Pozniak AL, et al. Mycobacterial immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1 infection after antiretroviral therapy is associated with deregulated specific T-cell responses: beneficial effect of IL-2 and GM-CSF immunotherapy. J Immune Based Ther Vaccines 2005, 3:7. http://amedeo.com/lit.php?id=16181494

54. Price P, Mathiot N, Krueger R, Stone S, Keane NM, French MA. Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given HAART. J Clin Virol 2001, 22:279-87. http://amedeo.com/lit.php?id=11564593

55. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:252-5. http://amedeo.com/lit.php?id=9457095

56. Rogers GD, French MA. Peyronie's disease in men with HIV responding to highly active antiretroviral therapy. HIV Med 2004, 5:185-6.

57. Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, et al. Fatal immune restoration disease in HIV type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. Clin Infect Dis 2002; 35: 1250-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12410486

58. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. J Antimicrob Chemother 2005 Dec 14; [Epub ahead of print] http://amedeo.com/lit.php?id=16354748

59. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS 2005, 19:399-406. http://amedeo.com/lit.php?id=15750393

60. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. J Antimicrob Chemother 2006, 57:167-70.

61. Skiest DJ, Hester LJ, Hardy RD. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: report of four cases in three patients and review of the literature. J Infect. 2005, 51:e289-97. http://amedeo.com/lit.php?id=16321643

62. Stone SF, Price P, Tay-Kearney ML, French MA. Cytomegalovirus (CMV) retinitis immune restoration disease occurs during HAART-induced restoration of CMV-specific immune responses within a predominant Th2 cytokine environment. J Infect Dis 2002, 185:1813-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12085331

63. Stout JE, Lai JC, Giner J, Hamilton CD. Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2002; 35:E37-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12145740

64. Tsambiras PE, Larkin JA, Houston SH. Toxoplasma encephalitis after initiation of HAART. AIDS Read 2001, 11:608-10. http://amedeo.com/lit.php?id=11806173

65. Whitcup SM. Cytomegalovirus retinitis in the era of HAART. JAMA 2000, 283:653-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10665706

66. Woods ML, MacGinley R, Eisen DP, Allworth AM. HIV combination therapy: partial immune restitution unmasking latent cryptococcal infection. AIDS 1998, 12: 1491-4. http://amedeo.com/lit.php?id=9727570

67. Wright ME, Suzman DL, Csaky KG, Extensive retinal neovascularization as a late finding in human immunodeficiency virus-infected patients with immune recovery uveitis. Clin Infect Dis 2003;36:1063-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12684920

Wasting-Syndrom

Unter dem klassischen Wasting-Syndrom versteht man eine ungewollte Gewichtsabnahme von mindestens 10 % des ursprünglichen Körpergewichts, die gleichzeitig mit persistierenden Diarrhoen (mindestens zwei Stuhlgänge pro Tag für mehr als 30 Tage) oder Abgeschlagenheit und/oder Fieber ohne erkennbare infektiöse Ursache auftritt. Das Wasting-Syndrom ist damit eine Ausschlussdiagnose und eher ein epidemiologisches Instrument als eine spezifische Erkrankung – wenn intensiv und kompetent gesucht wird, findet man meistens einen spezifischen Erreger. Früher in jeder HIV-Ambulanz ein alltägliches Bild, ist das klassische Wasting-Syndrom im HAART-Zeitalter selten geworden. In einer großen Studie aus dem Jahr 2000 gaben allerdings noch immerhin 14 % der Patienten an, mehr als 10 % ihres ursprünglichen Körpergewichts verloren zu haben (Wanke 2000). Bei Konsumenten intravenöser Drogen sind die Wasting-Raten noch höher (Campa 2005). Gewichtsverlust bleibt auch im HAART-Zeitalter ein unabhängiger Mortalitätsfaktor, und jeder Patient gehört regelmäßig auf die Waage! In einer großen Studie lag das Mortalitätsrisiko bei Patienten, die mehr als 10 % des Körpergewichts verloren hatten, um das 4-6-fache über den von Patienten mit stabilem Gewicht (Tang 2002). Die Patienten mit klassischem Wasting-Syndrom sind oft sehr geschwächt. Ihr Risiko, opportunistische Infektionen zu erleiden, ist deutlich erhöht (Dworkin 2003). Auch die kognitiven Fähigkeiten der Patienten sind vermindert (Dolan 2003).

Diagnostik

Die Ursachen des Wasting-Syndroms sind komplex. Zunächst sollten opportunistische Infektionen (TBC, MAC, Krypto- und Mikrosporidien) ausgeschlossen bzw. behandelt werden. Ist nichts zu finden, bleiben immer noch so unterschiedliche Gründe wie metabolische Störungen, Hypogonadismus, Mangelernährung und Malabsorptionssyndrome (Übersicht: Grinspoon 2003), die natürlich auch kombiniert zum Wasting-Syndrom beitragen können.

Am Anfang steht deshalb die Anamnese. Ernährt sich der Patient vernünftig? Was wird wann über den Tag gegessen? Besteht eine Depression? Welche Medikamente, welche HAART wird eingenommen? Oft bestehen fließende Übergänge zur antiretroviral induzierten Lipoatrophie (D4T? DDI?). Unter Interferon ist ein starker Gewichtsverlust ebenfalls häufig (Garcia-Benayas 2002). Er bildet sich nach Beendigung der Therapie jedoch rasch wieder zurück. Als nächstes sollte ein Hypogonadismus ausgeschlossen werden (Messung von Testosteron). Für die Malabsorptionssyndrome stehen verschiedene einfache Untersuchungen zur Verfügung. Fürs Erste macht es Sinn, Albumin, TSH und Cholesterin zu bestimmen.

Weitere Tests wie D-Xylose-Absorptionstest oder Dünndarmbiopsien sollten nur in Absprache mit Gastroenterologen unternommen werden. Auch die diversen Tests zur Bestimmung der Körperzusammensetzung (DEXA, Densitrometrie, bioelektrische Impedanzanalyse) sollten nur in Zentren angewendet werden, in denen Erfahrungen mit Wasting-Syndrom bei AIDS-Patienten bestehen.

Therapie

Wasting-Syndrome sind ein Fall für eine kompetente Ernährungsberatung. Bewegung bzw. Sport ist, wenn möglich, ebenfalls sinnvoll. Beides ist allerdings nur in Grenzen erfolgreich. Eine unterstützende parenterale Ernährung hilft nur bei Resorptionsstörungen (Kotler 1990, Melchior 1996). Wichtig ist eine HAART, die möglichst auf AZT, D4T und DDI, eventuell sogar ganz auf Nukleosidanaloga verzichtet (siehe Kapitel *Nuke-Sparing*).

Darüber hinaus sind viele medikamentöse Therapien versucht worden. Sie sind jedoch nur begrenzt erfolgreich und oft problematisch.

Megestrolacetat, ein synthetisches Gestagen, das in Deutschland als Megestat® bei fortgeschrittenem Mamma-Karzinom zugelassen ist, hat durch seinen appetitstimulierenden Effekt auch einen Benefit beim Wasting-Syndrom (Von Roenn 1994, Mulligan 2006). Wesentliche Probleme sind Steroid-typische Nebenwirkungen, zu denen unter anderem auch ein Hypogonadismus zählt – etwas, was man beim Wasting-Syndrom eigentlich unbedingt verhindern will und was durch die gleichzeitige Testosterongabe nicht unbedingt besser wird (Mulligan 2006). Wir halten den Einsatz dieser Substanz daher derzeit nicht für sinnvoll.

Was ist mit THC (Dronabinol)? Dronabinol, der Hauptwirkstoff von Marihuana, ist seit 1998 in Deutschland als *Betäubungsmittel* zugelassen. Allerdings gibt es kein zugelassenes *Arzneimittel* mit diesem Wirkstoff, so dass Dronabinol entweder als Import (seit 1985 in den USA als Marinol™ erhältlich) oder als Rezeptursubstanz zur Herstellung von Tropfen oder Hartgelatinekapseln verschrieben werden muss. Die Substanz übt sicherlich einen gewissen Reiz auf viele Patienten aus und wird bisweilen von einigen auch energisch eingefordert. Man tut gut daran, sich die Verschreibung auch angesichts der Kosten (in der üblichen Dosis von 3 x 5 mg/die ca. 600 Euro pro Monat) gut zu überlegen. Ohne ein eindeutiges Wasting-Syndrom wird man nämlich erhebliche Probleme mit der Krankenkasse bekommen (vorher kontaktieren!). Einige Krankenkassen lehnen die Erstattung generell ab. Abgesehen davon ist der Effekt auf Wasting-Syndrome allenfalls mäßig, wenn überhaupt einer nachweisbar ist (Beal 1995). Die Effekte sind wahrscheinlich noch schwächer als durch Megestrolacetat (Timpone 1997). Hergestellt wird THC in Deutschland durch die Firma THC Pharm. Der Grund für den hohen Preis liegt in dem aufwendigen Herstellungsprozess – einfach ein paar Kilo Haschisch aus den Niederlanden importieren funktioniert leider nicht – THC muss aus juristisch korrektem Faserhanf extrahiert werden, weitere Infos dazu unter http://www.thc-pharm.de. Wir haben in den letzten Jahren nur ganz vereinzelt noch THC-Rezepte ausgestellt.

Hypogonadismus ist ein häufiges Problem bei Patienten mit Wasting-Syndrom. Es macht daher Sinn, die Testosteron-Spiegel (altersabhängig!) zu bestimmen. Wenn diese niedrig sind, ist eine Testosteron-Substitution wirksam, sowohl was Gewichtszunahme als auch Lebensqualität angeht (Grinspoon 1998). Gegeben wird Testosteron in der Dosis von 250 mg i.m. alle 3-4 Wochen, es gibt eine Reihe preiswerter Generika. Der Effekt hält auch bei Langzeitanwendung an (Grinspoon 1999). Bei normalem Testosteron-Spiegel macht eine Substitution bei Wasting-Syndrom keinen Sinn. Bei Frauen sollte man mit Androgenen zurückhaltend sein. Neben Testosteron existieren noch einige andere anabole Steroide, wie zum Beispiel Oxandrolon oder Nandrolon. Sie sind möglicherweise etwas effektiver als

Testosteron (Gold 2006), aber wahrscheinlich mit mehr Nebenwirkungen belastet, die vor allem die Leber betreffen (Corcoran 1999). Positive Effekte wurden auch für das anabole Steroid Oxymetholon (Hengge 2003). Allerdings dürften die teilweise erheblichen Transaminasen-Erhöhungen den breiten Einsatz dieser Substanz verhindern.

Nebenwirkungen und Kosten begrenzen auch den Einsatz von Wachstumshormonen, über deren Konsequenzen bei Langzeitanwendung zudem noch nichts bekannt ist (Mulligan 1993, Schambelan 1996). Einer Metaanalyse zufolge gibt es allerdings Hinweise, dass Wachstumshormone beim Wasting-Syndrom effektiver sind als anabole Steroide bzw. Testosteron (Moyle 2004).

Literatur

1. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. J Pain Symptom Manage 1995;10:89-97. http://amedeo.com/lit.php?id=7730690
2. Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. NEJM 1999, 340:1740-50.
3. Dolan S, Montagno A, Wilkie S, et al. Neurocognitive Function in HIV-Infected Patients With Low Weight and Weight Loss. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34: 155-64. http://amedeo.com/lit.php?id=14526204
4. Dworkin MS, Williamson JM. AIDS wasting syndrome: trends, influence on opportunistic infections, and survival. J AIDS 2003; 33: 267-73. http://amedeo.com/lit.php?id=12794565
5. Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. N Engl J Med 2002, 347: 1287-8.
6. Gold J, Batterham MJ, Rekers H, et al. Effects of nandrolone decanoate compared with placebo or testosterone on HIV-associated wasting. HIV Med 2006, 7:146-55. http://amedeo.com/lit.php?id=16494628
7. Grinspoon S, Corcoran C, Anderson E, Hubbard J, Basgoz N, Klibanski A. Sustained anabolic effects of long-term androgen administration in men with AIDS wasting. Clin Infect Dis 1999, 28:634-636.
8. Grinspoon S, Corcoran C, Askari H, et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998;129:18-26. http://amedeo.com/lit.php?id=9652995
9. Grinspoon S, Mulligan K. Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2003; 36: S69-78. http://amedeo.com/lit.php?id=12652374
10. Hengge UR, Stocks K, Faulkner S, et al. Oxymetholone for the treatment of HIV-wasting: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial in eugonadal men and women. HIV Clin Trials 2003; 4:150-63. http://amedeo.com/lit.php?id=12815555
11. Kotler DP, Tierney AR, Culpepper-Morgan JA, Wang J, Pierson RN Jr. Effect of home total parenteral nutrition on body composition in patients with AIDS. J Parenter Enteral Nutr 1990;14:454-458. http://amedeo.com/lit.php?id=2122017
12. Melchior J, Chastang C, Gelas P, et al. Efficacy of 2-month total parenteral nutrition in AIDS patients: a controlled randomized prospective trial. AIDS 1996;10:379-384. http://amedeo.com/lit.php?id=8728041
13. Mulligan K, Grunfeld C, Hellerstein MK, et al. Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with HIV infection. J Clin Endocrinol Metab 1993, 77:956-962. http://amedeo.com/lit.php?id=8408471
14. Mulligan K, Zackin R, Von Roenn JH, et al. Testosterone supplementation of megestrol therapy does not enhance lean tissue accrual in men with hiv-associated weight loss: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab 2006 Nov 7;
15. Schambelan M, Mulligan K, Grunfeld C, et al. Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1996, 125:873-882. http://amedeo.com/lit.php?id=8967667
16. Tang AM, Forrester J, Spiegelman D, et al. Weight loss and survival in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy. J AIDS 2002, 31: 230-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12394802
17. Timpone JG, Wright DJ, Li N, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. AIDS Res Hum Retroviruses 1997, 13:305-15. http://amedeo.com/lit.php?id=9071430
18. Von Roenn JH, Armstrong D, Kotler DP, et al. Megesterol acetate in patients with AIDS-related cachexia. Ann Intern Med 1994, 121:393-399. http://amedeo.com/lit.php?id=7794302
19. Wanke CA, Silva M, Knox TA, et al. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2000, 31:803-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11017833

Seltene OI

Christian Hoffmann und Gerd Fätkenheuer

Im Folgenden sollen einige opportunistische Infektionen beschrieben werden, die in Mitteleuropa kaum vorkommen oder durch HAART sehr selten geworden sind. Diese Infektionen betreffen HIV-Patienten öfter als Immunkompetente, verlaufen schwerer als bei HIV-negativen Patienten und rezidivieren häufiger. Dennoch sind nur drei, nämlich Histoplasmose, Isosporiasis und Kokzidioidomykose, nach der derzeit gültigen CDC/WHO Klassifikation AIDS-definierend.

Aspergillosen

Obwohl Aspergillosen praktisch nur bei massivem Immundefekt vorkommen, sind sie nicht AIDS-definierend. In der weltweit größten Serie von 342 Fällen invasiver Aspergillosen bei HIV hatten fast alle Patienten unter 50 CD4-Zellen/µl (Mylonakis 1998). Hauptmanifestation ist die Lunge (Pneumonie, Tracheobronchitis), aber auch extrapulmonale Infektionen kommen vor. Sie betreffen am ehesten das ZNS, können jedoch prinzipiell überall lokalisiert sein (Mylonakis 2000).

Aspergillosen können bei HIV-Patienten vor allem auftreten, wenn aufgrund einer anderen OI (zu) lange Steroide gegeben werden. Neben Steroiden ist eine schwere Neutropenie ein weiterer Risikofaktor. *Aspergillus fumigatus* ist der mit Abstand häufigste Erreger (> 90 %), daneben treten *A. niger*, *A. terreus*, *A. flavus* und *A. nidulans* auf. Die meist schwer kranken Patienten klagen über Fieber, Husten, Dyspnoe und Brustschmerzen. Oft bestehen Hämoptysen. Sinusitiden oder Abszesse (Niere, Leber) sind andere Manifestationen (Hunt 2000).

Die Diagnose ist nur bioptisch zuverlässig zu stellen. Ein Antigentest auf Aspergillus-Galactomannan im Serum kann die Verdachtsdiagnose stützen. Auch der Nachweis von Aspergillus in pulmonalen Sekreten gilt als Indiz für eine Infektion, ist allerdings häufig kolonisationsbedingt. Das Thorax-Röntgenbild bleibt oft unauffällig. Im HR-CT sind pulmonale Herde mit Halo oder kavitäre Läsionen verdächtig auf Aspergillose.

Eine antimykotische Therapie sollte bereits bei Verdacht begonnen werden. Jede Verzögerung verschlechtert die ohnehin recht ungünstige Prognose erheblich – der mikrobiologische Nachweis in der Biopsie darf nicht abgewartet werden! Als Therapie der Wahl gilt derzeit Voriconazol, das in einer randomisierten Studie höhere Ansprechraten als Amphotericin B erzielte (Herbrecht 2002). Voriconazol wird in der Dosis von 2 x 4 mg i.v./kg/Tag (Loading-Dose: 2 x 6 mg/kg Tag 1, Umstellung auf orale Therapie mit 2 x 200 mg/Tag ab Tag 7) gegeben. Es hat den Vorteil der effektiven Penetration ins Hirnparenchym (Schwartz 2005), allerdings kommt es in etwa 20 % zu Sehstörungen und oft zu (reversiblen) Leberwerterhöhungen. Alternativen für Voriconazol ist Amphotericin B, dessen Unterlegenheit von einigen Autoren bezweifelt wird (Jorgensen 2006). Bei Unverträglichkeit, Kontraindikation oder Therapieversagen kommen liposomales Amphotericin B, Caspofungin, Posaconazol oder hochdosiertes Itraconazol in Frage. Eine systemische Steroidtherapie sollte abgesetzt werden.

Literatur

1. Umfassende Übersicht: Aspergillose - Stand des Wissens zu Diagnose, Therapie; Umweltbedingungen: http://hiv.net/link.php?id=140
2. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002, 347:408-15. http://amedeo.com/lit.php?id=12167683
3. Hoang A. Caspofungin acetate: an antifungal agent. Am J Health Syst Pharm 2001, 58:1206-14. http://amedeo.com/lit.php?id=11449878
4. Hunt SM, Miyamoto RC, Cornelius RS, Tami TA. Invasive fungal sinusitis in the AIDS. Otolaryngol Clin North Am 2000, 33:335-47. http://amedeo.com/lit.php?id=10736408
5. Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev 2006; 0: Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16437492
6. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. Chest 1998, 114:251-62. http://amedeo.com/lit.php?id=9674477
7. Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, Skolnik PR, Baron MJ, Rich JD. Central nervous system aspergillosis in patients with HIV infection. Report of 6 cases and review. Medicine (Baltimore) 2000, 79:269-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10941356
8. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. Blood 2005, 106:2641-5.

Bazilläre Angiomatose

Die bazilläre Angiomatose (BA) wurde erstmalig in den 80er Jahren bei HIV-Patienten beschrieben (Übersicht: Maguina 2000). Sie wird verursacht durch die beiden Rickettsien-Spezies *Bartonella henselae* und *Bartonella quintana* (bis Anfang der 90er Jahre noch "Rochalimaea"). Katzen sind der Hauptwirt für *Bartonella henselae*, Katzenflöhe der Vektor. Für *Bartonella quintana* werden verschiedene Erregerreservoire diskutiert, es erkranken häufig Patienten aus sozial schwachen Verhältnissen, insbesondere Obdachlose (Gasquet 1998). In Nord- und Südamerika kommt die BA häufiger vor als in Europa. In einer Untersuchung an 382 febrilen HIV-Patienten in San Francisco waren Bartonellen in 18 % die Ursache (Koehler 2003). Aber auch hierzulande bleibt die BA vor allem bei unklaren Hauteffloreszenzen eine wichtige Differentialdiagnose.

Die vaskulären Haut-Proliferationen können solitär auftreten, sind jedoch meist multipel und werden als kirschrote oder purpurfarbene Knoten klinisch (und histologisch!) oft mit Kaposi-Sarkomen oder auch Hämangiomen verwechselt. Auch trockene, hyperkeratotische Veränderungen kommen vor, die an eine Psoriasis erinnern. Neben der Haut ist in etwa 25 % auch das Skelett betroffen, und zwar mit osteolytischen, schmerzhaften Herden (AP-Erhöhung!). In einer Fallsammlung von 21 Patienten waren bei 19 Patienten die Haut, bei 5 die Knochen und bei 4 die Leber involviert (Plettenberg 2000). Über Lymphknoten-, Muskel- und ZNS-Beteiligungen sowie Manifestationen an Auge, Gingiva und im Gastrointestinaltrakt wurde ebenfalls berichtet.

Die Diagnose der BA ist nicht einfach. Die gramnegativen Erreger sind aus Biopsiematerial nur mittels Warthin-Starry-Silberfärbung sichtbar zu machen. Wer keine Warthin-Starry-Silberfärbung macht, wird keine bazilläre Angiomatose diagnostizieren! Pathologen sollten auf den Verdacht hingewiesen werden, da diese Färbung nicht Routine ist. Auch eine PCR ist möglich. Zu weiteren Fragen sollte das Konsiliarlaboratorium in Freiburg kontaktiert werden (Adressen sind über die Website des Robert Koch-Instituts erhältlich, http://www.rki.de, Sektion Service).

Die Therapie besteht aus Erythromycin (mindestens vier Wochen 4 x 500 mg/die). Rezidive sind häufig, weswegen einige Behandler eine mindestens dreimonatige Therapie favorisieren. Auch Doxycyclin soll wirksam sein, es gilt als Therapie der Wahl bei ZNS-Beteiligung. Weil Katzen die wesentlichen Überträger sind, empfehlen amerikanische Leitlinien, keine Katzen als Haustiere zu halten. Wenn es

unbedingt eine Katze als Haustier sein muss: Sie sollte älter als ein Jahr und gesund sein. Kratzverletzungen sollten vermieden werden.

Literatur

1. Cockerell CJ, LeBoit PE. Bacillary angiomatosis: a newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. J Am Acad Dermatol 1990, 22:501-12. http://amedeo.com/lit.php?id=2179301
2. Gasquet S, Maurin M, Brouqui P, Lepidi H, Raoult D. Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients. AIDS 1998, 12:1793-803. http://amedeo.com/lit.php?id=9792380
3. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, et al. Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. N Engl J Med 1997, 337:1876-83. http://amedeo.com/lit.php?id=9407154
4. Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. Clin Infect Dis 2003, 37:559-66.
5. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Yen TSB, Stoler MH. Bacillary angiomatosis: the histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with HIV disease. Am J Surg Pathol 1989, 13:909-920. http://amedeo.com/lit.php?id=2802010
6. Maguina C, Gotuzzo E. Bartonellosis. New and old. Infect Dis Clin North Am 2000, 14:1-22. Komplett im Internet: http://hiv.net/link.php?id=11
7. Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients--an epidemiological and clinical study. Dermatology 2000, 201:326-31. http://amedeo.com/lit.php?id=11146343
8. Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RB, et al: An atypical subcutaneous infection associated with AIDS. Am J Clin Pathol 1983, 80:714-718. http://amedeo.com/lit.php?id=6637883

Histoplasmose

Histoplasma capsulatum ist ein dimorpher Schimmelpilz, der vorwiegend in feuchter Erde lebt und dem Namen zum Trotz keine Kapsel besitzt. Endemiegebiete sind der Süden und Mittlere Westen der USA, aber auch Mittelamerika und Afrika. In Deutschland ist die Histoplasmose eine Rarität. Werden die Mikrokonidien, die Sporen von *H. capsulatum*, eingeatmet, können sie bei Immunkompetenten eine granulomatöse Erkrankung in der Lunge hervorrufen. Bei HIV-Patienten mit eingeschränktem Immunstatus (85 % haben weniger als 100 CD4-Zellen/µl) führt die Infektion zu einer akuten, lebensbedrohlichen Erkrankung mit trockenem Husten, Fieber, Dyspnoe und Krankheitsgefühl (Gutierrez 2005). Miliar-TB oder PCP sind wichtige Differentialdiagnosen. Außerdem kommen disseminierte Verlaufsformen vor, bei denen der Erreger im Knochenmark oder mittels Leberbiopsie nachgewiesen werden kann (Albrecht 1994). Auch die Haut (Ulzera) oder das ZNS können beteiligt sein (Scheinfeld 2003, Wheat 2005).

Die Histoplasmose ist AIDS-definierend. Der Erreger kann analog zum Kryptokokken-Antigen mit einem Antigen-Test relativ zuverlässig im Blut nachgewiesen werden. Im Labor sind LDH und AP sowie die Transaminasen zum Teil deutlich erhöht.

In leichteren Fällen hilft Itraconazol (2-3 x 200 mg/die), das wohl besser ist als Fluconazol (Wheat 2002). In allen anderen Fällen sollte die Therapie initial aus Amphotericin B bestehen. Liposomales Amphotericin (3 mg Ambisome®, 3 mg/kg/die für 14 Tage) ist nicht nur weniger toxisch, sondern möglicherweise effektiver als Amphotericin (Johnson 2002). Bei Stabilisierung des Patienten kann nach 7-10 Tagen auf Itraconazol umgestellt werden. Die Akuttherapie dauert insgesamt 12 Wochen, anschließend wird Itraconazol in halber Dosis (1 x 200 mg) als Sekundärprophylaxe gegeben. Zu beachten sind Interaktionen, vor allem mit Ritonavir (Crommentuyn 2004). Analog zu anderen OI kann die Sekundärprophylaxe bei Immunrekonstitution abgesetzt werden (Goldman 2004). Immunrekonstitutionssyndrome unter HAART sind möglich (Nacher 2006).

Literatur

1. Albrecht H, Stellbrink HJ, Petersen J, Patzak A, Jager H, Greten H. Disseminated histoplasmosis in AIDS. Dtsch Med Wschr 1994, 119:657-62.
2. Crommentuyn KM, Mulder JW, Sparidans RW, et al. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-1-infected patient with disseminated histoplasmosis. Clin Infect Dis 2004, 38:e73-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15095234
3. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004, 38:1485-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15156489
4. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, et al. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in panama: a review of 104 cases. Clin Infect Dis 2005;40:1199-202. http://amedeo.com/lit.php?id=15791523
5. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med 2002, 137: 105-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12118965
6. Nacher M, Sarazin F, El Guedj M, et al. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following highly active antiretroviral therapy initiation. J Acquir Immune Defic Syndr 2006, 41:468-70. http://amedeo.com/lit.php?id=16652055
7. Scheinfeld N. Diffuse ulcerations due to disseminated histoplasmosis in a patient with HIV. J Drugs Dermatol 2003, 2:189-91. http://amedeo.com/lit.php?id=12852372
8. Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:248-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11751146
9. Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. Clin Inf Dis 2005, 40:844-52. http://amedeo.com/lit.php?id=15736018

Isosporiasis

Isospora belli ist ein ubiquitär vorkommender Darmparasit. Hierzulande selten, ist die Isosporiasis vor allem in den Tropen und Subtropen ein großes Problem. Ähnlich den Kryptosporidiosen führt der Keim auch bei Immunkompetenten gelegentlich zu epidemieartigen Ausbrüchen. Die Betroffenen leiden an (zumeist milden) Enteritis-artigen Beschwerden, gelegentlich auch an sehr starken, wässrigen Diarrhoen, Abdominalschmerzen, Krämpfen und Übelkeit. Bei immundefizienten Patienten kann es zu chronischen Diarrhoen und zur Malnutrition kommen (Review: Goodgame 1996). Eine chronische Isosporiasis mit Durchfällen von mehr als vier Wochen ist AIDS-definierend. Der Nachweis der relativ großen Oozysten gelingt in den normalen Stuhluntersuchungen auf Parasiten, aber auch in säurefesten Färbungen. Im Blut besteht meist eine Eosinophilie (Certad 2003). Als Therapie eignet sich Cotrimoxazol (960 mg/die, eine Woche). Etwas weniger effektiv ist Ciprofloxacin (Verdier 2000).

Literatur

1. Certad G, Arenas-Pinto A, Pocaterra L, et al. Isosporiasis in Venezuelan adults infected with human immunodeficiency virus: clinical characterization. Am J Trop Med Hyg 2003, 69:217-22. http://amedeo.com/lit.php?id=13677379
2. Goodgame RW. Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, and cyclospora. Ann Intern Med 1996, 124:429-41. http://amedeo.com/lit.php?id=8554253
3. Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD Jr, Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of Isospora belli and Cyclospora cayetanensis infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000, 132:885-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10836915

Kokzidioidomykose

Die Schimmelpilz-Infektion mit *Coccidioides immitis* tritt endemisch im Südwesten der USA auf (Review: Galgiani 2005). Bei Patienten, die sich in diesen Regionen aufgehalten haben, sollte man an die Erkrankung denken. Schon der Verdacht muß dem Laborpersonal mitgeteilt werden, da eine hohe Infektionsgefahr besteht.

Die Sporen werden inhaliert, primär befallen ist die Lunge (Pappagianis 1993). Etwa 1-3 Wochen nach Exposition kommt es zu einem Pneumonie-ähnlichen Krankheitsbild mit Fieber, Husten, Brustschmerzen und Krankheitsgefühl. Bei Immunkompetenten heilt die Infektion, die oft auch symptomatisch verläuft, meist folgenlos aus. Gelegentlich bleiben Kavernen zurück. Disseminierte Kokzidioidomykosen

über Lunge und Hiluslymphknoten hinaus (zum Beispiel chronische Menigoenzephalitiden) kommen fast nur bei deutlich immunsupprimierten Patienten mit weniger als 250 CD4-Zellen/µl vor (Ampel 2001). Sie sind AIDS-definierend. In der prä-HAART-Ära war die Prognose schlecht. In einer Analyse von 602 Patienten mit disseminierter Kokzidioidomykose betrug die Mortalität nach einem Jahr 63 % (Jones 1995).

Sowohl Amphotericin als auch Azole wirken (Hernandez 1997), sie sollten u.U. kombiniert werden (Ampel 2005). Detaillierte Empfehlungen für unterschiedliche Situationen (meningeale oder disseminierte Fälle müssen intensiver behandelt werden) finden sich bei Galgiani 2005. Fluconazol sollte als Erhaltungstherapie hochdosiert gegeben werden (400 mg). In den letzten Jahren deutet sich an, dass die Erkrankung durch HAART seltener wird und dass die Erhaltungstherapie bei CD4-Zellen über 250/µl und initial nur pulmonalem Befall abgesetzt werden kann. Bei meningealer Beteiligung wird allerdings weiter eine lebenslange Therapie empfohlen (Woods 2000, Ampel 2001, Galgiani 2005).

Literatur

1. Ampel NM. Coccidioidomycosis among persons with HIV infection in the era of HAART. Sem Respir Infect 2001, 16:257-62. http://amedeo.com/lit.php?id=11740827
2. Ampel NM. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV type 1. Clin Infect Dis 2005, 41:1174-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16163637
3. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2005, 41:1217-23.
4. Hernandez JL, Echevarria S, Garcia-Valtuille A, Mazorra F, Salesa R. Atypical coccidioidomycosis in an AIDS patient successfully treated with fluconazole. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997, 16:592-4. http://amedeo.com/lit.php?id=9323471
5. Pappagianis D. Coccidioidomycosis. Semin Dermatol 1993, 12:301-9. http://amedeo.com/lit.php?id=8312146
6. Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, et al. Coccidioidomycosis in HIV-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors, and prevention. J Infect Dis 2000, 181:1428-34. http://amedeo.com/lit.php?id=10753734

Leishmaniose (viszerale)

Leishmaniose ist der Sammelbegriff für Infektionen mit Protozoen der Gattung Leishmanien. Unterschieden wird die kutane von der viszeralen Leishmaniose (Kalar Azar), die Manifestationsform hängt u. a. von der Spezies ab (*L. donovani, L. infantum, L. chagasi*). Nach WHO-Angaben sind 12 Millionen Menschen mit diesen Parasiten infiziert, 350 Millionen Menschen leben in Risikogebieten. Epidemien in Bangladesh, Brasilien, Indien und dem Sudan wurden beschrieben, in Europa ist vor allem der Mittelmeerraum betroffen (meist *L. infantum*).

HIV-Patienten erkranken häufiger an viszeraler Leishmaniose. In Spanien ist die Mehrheit der Patienten mit viszeraler Leishmaniose HIV-infiziert (Pintado 2001). Obwohl vieles dafür spräche, gilt die Leishmaniose nicht als AIDS-definierend. Eine Auswertung von 15 Fällen aus Deutschland zeigte bei allen eine deutliche Immunsuppression (meist unter 100 CD4-Zellen/µl). Einige Patienten waren mehrere Jahre nicht mehr in den Endemiegebieten gewesen (Albrecht 1998).

Die fast obligate Panzytopenie, die bei HIV-Patienten besonders ausgeprägt ist (Pintado 2001), reflektiert den Knochenmarkbefall. Fieber, Hepatosplenomegalie und mukokutane Läsionen sind weitere Symptome. Die Diagnose wird meist über ein Knochenmarksaspirat gestellt.

Die Therapie der viszeralen Leishmaniose ist schwierig (Übersicht: Olliaro 2005). Seit etwa 60 Jahren werden Antimonpräparate wie Stibogluconat (Pentostam®) und Megluminantimonat (Glucantime®) eingesetzt. Diese Präparate (Dosierung 20 mg/kg/Tag i.m. oder – weniger schmerzhaft – i.v. für 28 Tage) sind zwar billig,

doch sehr toxisch. Myalgien, Arthralgien, gastrointestinale Beschwerden, Pankreatitis und Kardiotoxizität zwingen oft zum Abbruch (Laguna 1999).

Von der Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft wird deshalb liposomales Amphotericin B (AmBisome®) als Mittel der Wahl empfohlen (täglich 2-5 mg pro kg). Als vielversprechende Alternative – weil verträglich, wirksam und als einziges Leishmanien-Medikament oral bioverfügbar – gilt Miltefosine (Impavido®), ein Alkylphosphocholin-Analogon, das im Dezember 2004 in Deutschland zugelassen wurde. Wie Miltefosine den Leishmanien-Metabolismus hemmt, ist noch unklar, aber in einer großen Phase-III-Studie in Indien hat es sich als effektiv erwiesen (Sundar 2002). Eine neuere, randomisierte Studie in Äthiopien zeigte bei HIV-Patienten allerdings eine etwas schwächere Wirkung als unter Stiboglucanat, bei allerdings besserer Verträglichkeit (Ritmeijer 2006). Die Dosierung liegt bei 100 mg/die (monatliche Kosten: fast 2.300 Euro!). Wir haben bislang zwei Patienten erfolgreich mit Miltefosine behandelt.

Mit Rezidiven ist in fast der Hälfte der Fälle zu rechnen. HAART scheint dies zu ändern – ein weiteres Argument für eine Aufnahme der viszeralen Leishmaniose in die AIDS-Klassifikation (de La Rosa 2002, Fernandez-Cotarelo 2003).

Literatur

1. Albrecht H, Sobottka I, Emminger C, et al. Visceral leishmaniasis emerging as an important opportunistic infection in HIV-infected persons living in areas nonendemic for Leishmania donovani. Arch Pathol Lab Med 1996, 120:189-98. http://amedeo.com/lit.php?id=8712898
2. Albrecht H. Leishmaniosis - new perspectives on an underappreciated opportunistic infection. AIDS 1998, 12:2225-6.
3. de La Rosa R, Pineda JA, Delgado J, et al. Incidence of and risk factors for symptomatic visceral leishmaniasis among HIV type 1-infected patients from Spain in the era of HAART. J Clin Microbiol 2002, 40:762-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11880390
4. Fernandez-Cotarelo MJ, Abellan Martinez J, Guerra Vales JM, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence and clinical manifestations of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis 2003, 37: 973-7. http://amedeo.com/lit.php?id=13130410
5. Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. AIDS 1999, 13:1063-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10397536
6. Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S, Haaskjold AA, Rottingen JA, Sundar S. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. Lancet Infect Dis 2005, 5:763-74. http://amedeo.com/lit.php?id=16310148
7. Pintado V, Martin-Rabadan P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis in HIV-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. Medicine (Baltimore) 2001, 80:54-73. http://amedeo.com/lit.php?id=11204503
8. Ritmeijer K, Dejenie A, Assefa Y, et al. A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. Clin Infect Dis 2006, 43:357-64. http://amedeo.com/lit.php?id=16804852
9. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med 2002, 347:1739-46. http://amedeo.com/lit.php?id= 12456849

Mikrosporidien

Die Mikrosporidiose ist eine wichtige Ursache von Diarrhoen bei HIV-Patienten. Verursacht wird sie durch obligat intrazelluläre Protozoen, die Mikrosporidien. Mindestens vier humanpathogene Genera sind beschrieben worden, *Enterocytozoon bieneusi* ist der wichtigste.

Auch in Deutschland zählten Mikrosporidien früher zu den häufigen Durchfallerregern. In der prä-HAART-Ära konnten sie in rund einem Drittel aller Patienten und in einigen Studien in bis zu zwei Drittel aller HIV-Patienten mit chronischen Diarrhoen nachgewiesen werden (Sobottka 1998). Durch HAART ist die Inzidenz der Mikrosporidiose stark rückläufig, sie wird inzwischen nur noch selten diagnostiziert. Die Mikrosporidien sind nicht AIDS-definierend, obwohl die chronische Mikrosporidiose fast ausschließlich massiv immunsupprimierte Patienten mit weniger als 50 CD4-Zellen/µl betrifft.

Die Diarrhoen können sehr stark sein, sind meist wässrig, ohne Blutbeimengung und werden von abdominalen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen begleitet. Fieber fehlt fast immer. Selten wurden Myositiden, Keratokonjunktivitiden und Sinusitiden beschrieben. Infektionen der Gallenwege kommen häufiger vor.

Mehr noch als bei Kryptosporidien gilt, dass das Labor Erfahrung haben muss. Mikrosporidien sind sehr klein, und wer nicht explizit danach gefragt wird, sieht sie nicht! Kulturen sind nicht allgemein etabliert. Der Nachweis gelingt am besten mit Spezialfärbungen. Spezieller Transport oder Aufbereitung sind nicht notwendig.

Albendazol (Eskazole® 2 x 1-2 Tbl. à 400 mg/die für 4 Wochen) wirkt relativ gut, aber keineswegs immer. Vor allem *E. bieneusi* ist gegen Albendazol weitgehend resistent. Aus Frankreich wurden positive Resultate zu Fumagillin (Cave Thrombozytopenien!) publiziert, die Fallzahlen sind bislang jedoch klein (Molina 2002). Zu Niazoxanid (siehe *Kryptosporidien*, Seite 420) gibt es ebenfalls Fallberichte (Bicart-See 2000). Symptomatisch kommt auch Thalidomid in Frage. Am besten scheint jedoch die HAART-vermittelte Immunrekonstitution zu wirken (Carr 1998+2002, Maggi 2000).

Literatur

1. Bicart-See A, Massip P, Linas MD, Datry A. Successful treatment with nitazoxanide of Enterocytozoon bieneusi microsporidiosis in a patient with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:167-8.
2. Carr A, Cooper DA. Fumagillin for intestinal microsporidiosis. N Engl J Med 2002, 347:1381.
3. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. Lancet 1998, 351:256-61. http://amedeo.com/lit.php?id=9457096
4. Leder K, Ryan N, Spelman D, Crowe SM. Microsporidial disease in HIV-infected patients: a report of 42 patients and review of the literature. Scand J Infect Dis 1998, 30:331-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9817510
5. Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with HIV virus type 1. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000, 19:213-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10795595
6. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. N Engl J Med 2002, 346:1963-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12075057
7. Sobottka I, Schwartz DA, Schottelius J, et al. Prevalence and clinical significance of intestinal microsporidiosis in HIV-infected patients with and without diarrhea in Germany: a prospective coprodiagnostic study. Clin Infect Dis 1998, 26:475-80. http://amedeo.com/lit.php?id=9502473

Nokardien

Nokardien sind aerobe Bakterien bzw. Aktinomyzeten, die weltweit vorkommen. Es existieren verschiedene Spezies, die vor allem Pneumonien, aber auch systemische Erkrankungen verursachen. Bei 30 HIV-Patienten mit Nokardiosen war in 21 Fällen die Lunge betroffen (Uttamchandani 1994). Pulmonale Nokardiosen werden oft mit einer Tuberkulose verwechselt. Extrapulmonale Manifestationsorte sind Haut, Gehirn, aber auch Nieren, Muskeln und Knochen. Die Immunantwort auf Nokardien ist zellulär, das Erkrankungsrisiko ist daher bei immungeschwächten Personen generell erhöht. Bei HIV-Patienten sind Nokardien-Infektionen allerdings eher selten. Die Patienten sind meist erheblich immunsupprimiert (Javaly 1992, Uttamchandani 1994). Nokardiosen sprechen auch bei HIV-Patienten gut auf Sulfonamide wie Sulfadiazin an (Pintado 2003). Bei Verdacht auf die Erkrankung sollte man sich von einem erfahrenen Labor beraten lassen, in Deutschland liegt das Nationale Konsiliarlaboratorium für Aktinomyzeten in Bonn (alles weitere unter: http://mibi03.meb.uni-bonn.de/~groups/schaal/).

Literatur

1. Javaly K, Horowitz HW, Wormser GP. Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Report of 2 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 1992, 71:128-38.
2. Pintado V, Gomez-Mampaso E, Cobo J, et al. Nocardial infection in patients infected with the HIV. Clin Microbiol Infect 2003, 9:716-20. http://amedeo.com/lit.php?id=12925115
3. Uttamchandani RB, Daikos GL, Reyes RR, et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced HIV infection: clinical features and outcome. Clin Infect Dis 1994, 18:348-53. http://amedeo.com/lit.php?id=94281413

Penicillium marneffei

Die meisten Pilze der Penicillium-Spezies sind nicht pathogen. Eine Ausnahme ist *Penicillium marneffei*, der vor allem bei HIV-Patienten in Südostasien, China, Hongkong und Taiwan ein Problem ist (Cooper 2000). Dort ist die Erkrankung neben der Kryptokokkose die häufigste Pilzinfektion bei AIDS und wird von vielen Behandlern als AIDS-definierend betrachtet (in die CDC-Klassifikation ist sie nicht aufgenommen). Lunge und Haut sind am häufigsten betroffen, disseminierte Verläufe kommen vor (Ma 2005).

Die Symptomatik besteht aus hohem, prolongiertem Fieber, Lymphadenopathie, Gewichtsverlust, Krankheitsgefühl, Husten und Hämoptysen. Die kutanen und mukokutanen Läsionen erinnern an Mollusken. Leber und Milz sind oft vergrößert.

Amphotericin B und Itraconazol sind wirksam (Sirisanthana 1998). Zur Vermeidung von Rezidiven sollten einmal erkrankte Patienten eine Dauer-Prophylaxe mit Itraconazol erhalten (Supparatpinyo 1998). Eine Primärprophylaxe ist dagegen auch bei längerem Aufenthalt in Endemiegebieten nicht zu empfehlen (Chariyalertsak 2002). Den einzigen Patienten, den wir gesehen haben, hatte mehrere Monate in Thailand Urlaub gemacht (Sobottka 1996).

Literatur

1. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in Thailand. Clin Infect Dis 2002, 34:277-84. http://amedeo.com/lit.php?id=11740718
2. Cooper CR Jr, Haycocks NG. Penicillium marneffei: an insurgent species among the penicillia. J Eukaryot Microbiol 2000, 47:24-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9831676
3. Ma ES, Ho PL. Disseminated Penicillium marneffei infection. Br J Haematol 2005, 130:2.
4. Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Epidemiology and management of penicilliosis in HIV-infected patients. Int J Infect Dis 1998, 3:48-53. http://amedeo.com/lit.php?id=9831676
5. Sobottka I, Albrecht H, Mack D, et al. Systemic Penicillium marneffei infection in a German AIDS patient. Eur J Clin Mic Inf Dis 1996,15:256-9.
6. Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of Penicillium marneffei infection in patients infected with the HIV. N Engl J Med 1998, 339:1739-43. http://amedeo.com/lit.php?id=9845708

Rhodokokken

Rhodococcus equi (früher *Corynebakterium equi*) ist ein sporenloser, grampositiver, intrazellulärer Erreger, der ubiquitär sowohl in der Luft, im Wasser und im Erdboden vorkommt. *R. equi* wurde auf allen Kontinenten und als Pathogen zuerst in jungen Pferden gefunden. Bereits 1986 wurde der erste Fall eines AIDS-Patienten beschrieben (Samies 1986). In einer Fallsammlung von 78 HIV-Patienten waren überwiegend Patienten mit weniger als 50 CD4-Zellen/µl betroffen (Capdevila 1997). Rhodokokken verursachen schwere granulomatöse oder auch abszedierende Pneumonien, gelegentlich auch disseminierte Infektionen. Rhodokokken werden am besten in Sputum- und Blutkulturen nachgewiesen (Torres-Tortosa 2003). Im Sputum werden die coryneforme Bakterien allerdings häufig mit diphteroiden Keimen der Mundflora verwechselt.

Hauptsymptome sind Fieber, Dyspnoe und unproduktiver Husten (Capdevila 1997). Röntgenologisch zeigen sich häufig Kavernen in den Oberlappen (Marchiori 2005).

Erythromycin, Ciprofloxacin, Rifampicin oder Vancomycin sind wirksam. Die Substanzen werden zum Teil auch kombiniert. Die Therapie ist jedoch schwierig und führt selten zu einer Ausheilung (Plum 1997), so dass bei den mitunter ausgedehnten Kavernen auch chirurgische Maßnahmen erforderlich werden können. Die Prognose ist eher ungünstig. Wieviel die HAART daran ändert, wird noch kontrovers beurteilt (Sanz-Moreno 2002, Torres-Tortosa 2003).

Literatur

1. Capdevila JA, Bujan S, Gavalda J, Ferrer A, Pahissa A. Rhodococcus equi pneumonia in patients infected with the HIV. Report of 2 cases and review of the literature. Scand J Infect Dis 1997, 9:535-41. http://amedeo.com/lit.php?id=9571730
2. Marchiori E, Muller NL, de Mendonca RG, et al. Rhodococcus equi pneumonia in AIDS: high-resolution CT findings in five patients. Br J Radiol 2005, 78:783-6. http://amedeo.com/lit.php?id=16110097
3. Plum G, Fätkenheuer G, Hartmann P, et al. Secondary prophylaxis of Rhodococcus equi pneumonia in HIV infection: breakthrough despite rifampicin/erythromycin suppressive therapy. Clin Microbiol Infect 1997, 3:141-143.
4. Samies JH, Hathaway BN, Echols RM, et al. Lung abscess due to Corynebacterium equi: report of the first case in a patient with AIDS. Am J Med 1986, 80:685–688. http://amedeo.com/lit.php?id=3963045
5. Sanz-Moreno J, Flores-Segovia J, Olmedilla-Arregui G, et al. Rhodococcus equi pneumonia: HAART helps but does not cure lung infection. AIDS 2002, 16:509-11.
6. Torres-Tortosa M, Arrizabalaga J, Villanueva JL, et al. Prognosis and clinical evaluation of infection caused by Rhodococcus equi in HIV-infected patients: a multicenter study of 67 cases. Chest 2003, 123:1970-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12796176

Trypanosoma cruzi

Trypanosoma cruzi ist ein durch den infizierten Kot von Raubwanzen übertragbares Protozoon, das sich fast ausschließlich auf dem amerikanischen Kontinent findet. Es verursacht die Chagas-Krankheit, die in Südamerika eine der häufigsten Ursachen für Kardiomyopathien ist.

HIV-Patienten haben häufiger und höhere Parasitämien (Sartori 2002), was vermutlich daran liegt, dass die Trypanosomen-spezifische Immunantwort vorwiegend zellulärer Natur ist. Weitaus häufiger als bei nicht HIV-Infizierten findet sich bei HIV-infizierten Patienten außerdem eine meist schwere Meningoenzephalitis, die radiologisch nicht von einer zerebralen Toxoplasmose oder einem primär zerebralen Lymphom zu unterscheiden ist. Bei HIV-Patienten aus Südamerika sollte die Trypanosomen-Infektion deshalb differentialdiagnostisch berücksichtigt werden (Silva 1999). Die Therapie (zum Beispiel Benznidazol) ist allerdings nur selten erfolgreich.

Literatur

1. Silva N, O'Bryan L, Medeiros E, et al. Trypanosoma cruzi meningoencephalitis in HIV-infected patients. J AIDS Hum Retrovirol 1999, 20:342-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10096578
2. Sartori AM, Neto JE, Nunes EV, et al. Trypanosoma cruzi parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between HIV-positive and HIV-negative patients. J Infect Dis 2002, 186:872-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12198628

13. Kaposi-Sarkom

Helmut Schöfer

Das Kaposi-Sarkom (KS) ist eine maligne, von den Gefäßendothelien ausgehende multilokuläre Systemerkrankung mit sehr variablem Verlauf. Häufigstes Manifestationsorgan ist die Haut, aber auch Schleimhäute, das lymphatische System und innere Organe (Lunge, Gastrointestinaltrakt). Es werden vier klinische Formen unterschieden: das seltene so genannte klassische KS, wie es meist bei älteren Männern vorkommt, KS bei iatrogener Immunsuppression (Organtransplantierte, Langzeitsteroide), das afrikanische endemische KS und das epidemische HIV-assoziierte KS. Allen Formen liegt eine Infektion mit dem sexuell und über Blut sowie Speichel übertragenen Humanen Herpesvirus 8 (HHV-8) zu Grunde (Viejo-Borbolla 2004, Cohen 2005).

Bei HIV-Infizierten ist das KS AIDS-definierend. Aggressive, innerhalb weniger Monate letale Verläufe werden vor allem bei schwerer und unbehandelter Immundefizienz beobachtet. Mit HAART ist die Häufigkeit des HIV-assoziierten KS seit 1996 stark zurückgegangen (in der Frankfurter Universitätshautklinik um 90 %), und der klinische Verlauf hat sich erheblich verbessert. In gut 1/3 aller Fälle kommt es unter HAART mit einsetzender Immunrekonstitution und Abnahme der HIV-Viruslast zu einer kompletten Remission, in einem weiteren 1/3 zu einer Teilremission/Stabilisierung. HAART ist daher bei HIV-assoziiertem KS die Therapie der ersten Wahl. Sie kann mit lokalen Maßnahmen (Kryotherapie, Retinoide, Bestrahlung u. a.) kombiniert werden. Eine zusätzliche Behandlung mit Interferonen oder Chemotherapeutika ist nur bei Progression oder viszeraler Beteiligung erforderlich.

Eine neue, schwere Verlaufsform des KS ist das im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) auftretende KS (Crane 2005). Bei 6-7 % aller KS-Patienten kommt es innerhalb der ersten 2-3 Monate unter HAART mit ansteigenden CD4-Zellen und abnehmender Viruslast zu einer raschen Progredienz (Bower 2005). Als besondere Risiken dafür gelten höhere CD4-Zellzahlen, begleitende Ödeme und eine HAART, die PIs mit NNRTIs kombiniert. Leidner und Aboulafia (2005) beschrieben 9 eigene und 10 Fälle aus der Literatur, bei denen es binnen 3-8 Wochen zu einer teils fatalen KS-Progression kam. Ohne Chemotherapie starben 6 Patienten, darunter 4 an pulmonaler Beteiligung. Patienten mit systemischer Chemotherapie überlebten und zeigten auch unter Beibehaltung der HAART schließlich eine Remission des KS.

Da die weitaus meisten KS-Patienten von HAART deutlich profitieren, sind die relativ seltenen IRIS-Fälle kein Argument gegen eine antiretrovirale Therapie. Es ist jedoch sinnvoll, die Patienten besonders in den ersten Monaten sorgfältig zu beobachten, um vor allem pulmonale Beteiligungen rechtzeitig behandeln zu können.

Aktuelles zur Ätiopathogenese und Übertragung

Eine zelluläre Immundefizienz fördert zwar das Auftreten eines KS, ist aber keine Conditio sine qua non. Das ätiologisch immer beteiligte HHV-8 lässt sich mittels PCR und in-situ-Hybridisierung im Tumorgewebe in allen klinischen Stadien in den Spindelzellen nachweisen (Gessain 2005). Bei diagnostisch schwierigen Fällen

kann der Nachweis helfen, das KS von anderen Gefäßtumoren abzugrenzen. Serologisch finden sich HHV-8-Antikörper oft schon Monate vor der ersten Tumormanifestation. Die HHV-8-Serokonversion ist in einigen Fällen mit einem exanthematischen Krankheitsbild assoziiert (Andreoni 2002, Dagna 2005).

Neutralisierende Antikörper scheinen die HHV-8-Infektion zu kontrollieren und einen gewissen Schutz vor der klinischen Manifestation des KS zu bieten (Kimball 2004). Bei manifestem KS sind meist nur niedrige Titer nachzuweisen.

Bei HIV-Infizierten scheint das HIV-1-Tat-Protein direkt die HHV-8-Übertragung zu fördern. Dies könnte erklären, warum gerade unbehandelte HIV-Infizierte besonders häufig an Kaposi-Sarkomen erkranken (Aoki 2004). Auch wurde nachgewiesen, dass HHV-8 über ein latentes Genprodukt (Kaposin B) die Zytokinproduktion, die für die Entstehung und Progression des KS von großer Bedeutung ist, stimuliert (McCormick 2005). Letztlich gibt es hinsichtlich der onkogenen Potenz des HHV-8 noch viele offene Fragen (Jarviluoma 2006). In Zellkulturen konnte jedoch gezeigt werden, dass ein HHV-8 Protein, K1, in der Lage ist, Endothelzellen zu immortalisieren (Wang 2006).

Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die regionale Häufung von Kaposi-Sarkomen (z. B. in Süditalien, aber auch in Zentralafrika) mit einer regional hohen HHV-8-Durchseuchungsrate korreliert. Übertragen wird HHV-8 wohl überwiegend sexuell. Für das bei afrikanischen Kindern häufige KS wird eine Übertragung durch Speichel vermutet (Pauk 2000). Auch in der Mundschleimhaut erwachsener HIV-Patienten wurde ein HHV-8 Reservoir nachgewiesen (Triantos 2004). Bei der oralen Übertragung nutzt HHV-8 nicht, wie zunächst angenommen, die Speichelproduktion, sondern die Differenzierung epithelialer Keratinozyten zu seiner Verbreitung (Johnson 2005).

Klinik und Diagnostik

Im Gegensatz zum klassischen KS älterer Männer, bei denen die Tumoren bevorzugt an den Unterschenkeln und Füßen auftreten, hat das HIV-assoziierte KS kein bevorzugtes Lokalisationsmuster und kann an jeder Hautstelle, vor allem aber auch an den oralen, genitoanalen und okulären Schleimhäuten beginnen. Typischerweise entstehen zunächst einzelne oder wenige asymptomatische, hell- bis lividrote Flekken oder Knoten, die sich in Richtung der Hautspaltlinien anordnen. Der weitere Verlauf ist sehr variabel: Die Flecken oder Tumoren können über Jahre unverändert bleiben oder in wenigen Wochen rasch wachsen und sich disseminiert ausbreiten. Rasches Wachstum kann mit lokalen Schmerzen und auffallenden, gelbgrüne Verfärbungen der Tumorumgebung durch Einblutungen einhergehen. Weitere Progredienz kann zu zentralen Nekrosen und zu Exulzerationen mit Blutungsneigung führen. Plaqueförmige, aber auch knotige KS können – meist begleitet von massiven Ödemen – konfluieren und zu monströsen Schwellungen ganzer Extremitäten oder des Gesichtes führen. In der Mundhöhle ist häufig die Schleimhaut des harten Gaumens betroffen. Nach initialen lividen Erythemen entwickeln sich Plaques und Knoten.

Die **Diagnose des KS** an Haut und Schleimhäuten lässt sich bei HIV-Patienten meist anhand der auffälligen klinischen Merkmale stellen:

1. Hell- bis lividrot gefärbte Flecken oder Knoten

2. Anordnung in Richtung der Hautspaltlinien
3. Grüngelbe, kontusiforme Verfärbungen der Tumorumgebung
4. Umgebungsödeme
5. Disseminiertes Auftreten der Läsionen, evtl. mit Schleimhautbeteiligung

Im Falle von Einzeltumoren oder wenn klinische Zweifel bestehen, sollte die Diagnose histologisch mittels Exzisions- oder Inzisionsbiopsie (je nach Größe der Tumoren) gesichert werden. Wesentliche Merkmale des von Gefäßendothelien ausgehenden KS in der **Routine-Histologie** (HE-Färbung) sind:

1. Im mittleren und oberen Korium: schlitzförmige, sich an regulären dermalen Gefäßen und Adnexen ausrichtende, neue, dünnwandige, z.T. unvollständige Blutgefäße
2. Herdförmige Erythrozytenextravasate um die neuen Gefäße
3. Hämosiderinablagerungen
4. Lymphozytäres Entzündungsinfiltrat
5. Evtl. Infiltrate aus ovalären bis spindelzelligen Endothelien (spindelzelliges KS)
6. Eine meist unveränderte Epidermis

Spontan oder unter Therapie abgeheilte KS hinterlassen oft für Monate schmutzig-graubraune bis hellbraune Hyperpigmentierungen, die durch Hämosiderin-Ablagerungen von Erythrozytenextravasaten verursacht werden. Auch die begleitenden Lymphödeme können besonders an den Unterschenkeln über Jahre persistieren.

Bei der Erstdiagnose eines KS sind zur **Klärung des Ausbreitungsgrades der Erkrankung** folgende Untersuchungen zu empfehlen:

1. Komplette Inspektion des Patienten (inklusive oraler und genitaler Schleimhäute)
2. Lymphknoten-Sonografie
3. Abdominelle Sonografie
4. Gastroduodenoskopie (fakultativ, bei Tumoren der Schleimhäute obligat)
5. Koloskopie/Rektoskopie (fakultativ, bei Schleimhautbeteiligung obligat)
6. Röntgen-Thorax-Untersuchung
7. CD4-Zellen und HI-Viruslast (Initiierung oder Optimierung einer HAART?)

Prognose und Stadieneinteilung

Die 1997 überarbeitete Stadieneinteilung des HIV-assoziierten KS (Tabelle 1) wurde mittlerweile von einer italienischen Arbeitsgruppe an die veränderten Verhältnisse der HAART-Ära angepasst (Nasti 2003). Die Änderungen sind jedoch noch nicht validiert und nicht international anerkannt. Wesentlich ist vermutlich der Wegfall der CD4-Zellzahlen als prognostischer Faktor. Nach den sonstigen von der ACTG vorgegebenen Kriterien unterscheidet die italienische Arbeitsgruppe KS-Patienten mit guter Prognose (T0S0, T1S0, T0S1) von solchen mit schlechter Prognose (T1S1).

Das HIV-assoziierte KS besitzt eine außerordentlich variable Dignität. Neben einzelnen, über Jahre hinweg stationären Läsionen finden sich fulminante Verläufe, die unbehandelt binnen weniger Wochen zum Tod führen. Durch HAART hat sich die

Prognose erheblich verbessert. Selbst bei Patienten mit ausgeprägter viszeraler Beteiligung wurden Vollremissionen (ohne zusätzliche Behandlung!) beobachtet.

Tabelle 1. Stadieneinteilung des HIV-assoziierten epidemischen Kaposi-Sarkoms (KS) (nach der AIDS Clinical Trial Group/ACTG, Krown 1997 und Nasti 2003)

Frühstadium	**Spätstadium**
wenn **alle** folgenden Bedingungen erfüllt sind:	wenn **eine einzige** der folgenden Bedingungen zutrifft:
1. Tumor (T): 0	1.Tumor (T): 1
KS auf Haut und/oder Lymphknoten beschränkt; allenfalls minimale orale Beteiligung (nicht erhabene Läsionen am harten Gaumen)	Pulmonales oder gastrointestinales KS; ausgedehnter oraler Befall; Tumor-bedingte Ödeme oder Ulzerationen
2. Immunstatus* (I): 0	2. Immunstatus* (I): 1
CD4-Zellen > 200/µl	CD4-Zellen < 200/µl
3. Symptome (S): 0	3. Symptome (S): 1
Keine opportunistischen Infektionen, kein Mundsoor, keine B-Symptomatik der HIV-Infektion	In der Anamnese opportunistische Infektionen, Mundsoor, malignes Lymphom oder HIV-assoziierte neurologische Erkrankungen, B-Symptomatik der HIV-Infektion (= unklares Fieber, Nachtschweiß oder Diarrhoen, die länger als zwei Wochen anhalten, Gewichtsverlust von > 10 %)
Gute Prognose*:	**Schlechte Prognose***:
T0S0, T1S0, T0S1	T1S1

(* Nach Nasti 2003 hat die CD4-Zellzahl keine prognostische Relevanz für den KS-Verlauf)

Therapie

Für die KS-Behandlung werden die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft und der AWMF) empfohlen. Sie sind unter der Adresse: http://hiv.net/link.php?id=13 oder auf den Seiten der AWMF (http://www.awmf-online.de) einsehbar (Letzte Aktualisierung: 02/2005). Aktuelle Übersichten wurden von Yarchoan 2005, Aldenhoven 2006 und Vanni 2006 veröffentlicht.

Wird bei unbehandelten HIV-Patienten ein KS diagnostiziert, sollte in jedem Fall eine HAART eingeleitet werden. Bei Abfall der HI-Viruslast und Immunrekonstitution stabilisiert sich das KS oft oder heilt sogar ganz ab. In einer Studie an 22 Patienten waren die KS-Läsionen nach 40 Monaten bei 18 Patienten komplett und bei 2 partiell abgeheilt – nur 2 waren progredient (Cattelan 2005).

Die klinische Erfahrung, dass sich KS unter einer PI-haltigen HAART auch dann zurückbilden, wenn sich die immunologische Situation des Patienten noch nicht maßgeblich verbessert hat, könnte durch eine direkte antiproliferative Wirkung der PIs Indinavir und Saquinavir erklärt werden (Sgadari 2002). Auch für Ritonavir wurde eine direkte antitumorale Wirkung nachgewiesen (Pati 2002). Für NNRTIs

wurden derartige direkte Effekte bislang nicht gezeigt. Mehrere Untersuchungen kamen allerdings zu dem Ergebnis, dass HAART mit und ohne PIs in der Verhinderung und der Therapie des KS gleichermaßen effektiv ist (Portsmouth 2003, Grabar 2006, Martinez 2006).

Abhängig von den klinischen Stadien des KS (siehe Tabelle 1) stehen darüber hinaus folgende Behandlungsmethoden zur Verfügung:

- Frühstadium nach ACTG: Lokaltherapeutische Maßnahmen (s. d.). Bei einsetzender Progredienz: primär Interferon-α kombiniert mit HAART, oder Anthrazykline (pegyliertes liposomales Doxorubicin).
- Spätstadium nach ACTG: Primär im Stadium T0, I0, S1 Interferon-α kombiniert mit HAART. Sonst liposomale Anthrazykline, die dem früheren „Goldstandard" ABV überlegen sind (Di Trolio 2006); bei Versagen Paclitaxel.

Lokaltherapie

Die Vorteile der Lokaltherapie sind ambulante Durchführbarkeit, eine meist gute Verträglichkeit und eine deutliche Reduktion der Kosten. Eingesetzt werden je nach Größe und Lokalisation: Kryochirurgie, Vinca-Alkaloide, Bleomycin oder Interferone intraläsional, Röntgenweichstrahltherapie, schnelle Elektronen, Kobalt-Bestrahlung (fraktioniert), Retinoide (9-cis-Retinsäure, Alitretinoin, Bodsworth 2001, Duvic 2000), Imiquimod Creme (Rosen 2006), Camouflage und lokale Kompressionstherapie (Brambilla 2006). In Tumoren der Mundschleimhaut wird neben intrafokalem Vinblastin auch 3 % Sodiumtetradecylsulfat (mit vergleichbaren Erfolgsraten) injiziert (Ramirez-Amador 2002).

Da das KS eine multilokuläre Systemerkrankung ist, beschränkt sich die operative Therapie auf diagnostische Exzisionsbiopsien und die palliative Beseitigung kleiner, kosmetisch auffälliger Tumoren. Da die Tumoren oft weiter als sichtbar in die Umgebung reichen und lokale Traumata zu neuen Tumoren führen können (Köbner-Phänomen, Jabr 2005), ist mit Randrezidiven bzw. Rezidiven in loco zu rechnen. Dies kann mit einer Strahlentherapie vermieden werden, bei der das Bestrahlungsfeld 0,5-1,0 cm über die Tumorgrenzen hinaus reicht und auch die sich in Gefäßlogen ausbreitenden Tumorzellen erreicht. Das KS ist ein auffallend strahlensensibler Tumor. Für die Bestrahlung oberflächlicher makulöser oder plaqueförmiger KS werden Röntgenweichstrahlen in Einzeldosen von 4-5 Gy (Gesamtdosis 20-30 Gy, Fraktionierung 3x/Woche), benötigt. Palliativ werden auch Einzelbestrahlungen mit 8 Gy Gesamtdosis empfohlen (Harrison 1998). Bei großflächigen KS mit Ödemen und/oder Lymphknotenbeteiligung sind die in der Dermatologie eingesetzten weichen Röntgenstrahlen nicht geeignet. Solche Tumoren sollten mit schnellen Elektronen (5x2 Gy pro Woche) bis zu einer Gesamtzielvolumendosis von 40 Gy bestrahlt werden.

Die lokale Chemo- und Immuntherapie hat gegenüber systemischen Anwendungen den Vorteil geringer bis fehlender systemischer Nebenwirkungen. Im Tumor können hohe, direkt antiproliferativ wirksame Wirkstoffkonzentrationen von Interferonen und Chemotherapeutika erzielt werden.

Chemotherapie

Chemotherapien bergen für HIV-Infizierte ein erhöhtes Risiko schwerer opportunistischer Infektionen, aber auch der Myelosuppression mit vermehrtem Bedarf an Bluttransfusionen und/oder Erythropoetin. Chemotherapien werden daher erst bei klinischer Symptomatik (z. B. Schmerzen), rascher Tumorprogression und viszeralem Befall eingeleitet. Dabei ist auch bei noch gutem Immunstatus eine PCP- und Toxoplasmoseprophylaxe mit Cotrimoxazol (l x 480 mg/Tag oder 3 x 960 mg/Woche) erforderlich.

Liposomale Anthrazykline zeigen beim KS die höchsten Remissionsraten (Di Trolio 2006). Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) in einer Dosis von 20 mg/m^2 i.v. alle 2-3 Wochen führt bei bis zu 80 % zu einer partiellen Remission. Gastrointestinale KS sprechen auf liposomales Doxorubicin besonders gut an (73 % CR, 27 % PR) (Hernandez-Morales 2005). Die Hauttumoren der gleichen Patienten verschwanden nur in 13 % komplett und in weiteren 40 % partiell. Unter 40 mg/m² liposomalem Daunorubicin (DaunoXome®) i.v. alle 2 Wochen werden geringfügig niedrigere Remissionsraten erreicht (Rosenthal 2002, Osoba 2001).

In Studien zeigte liposomales Daunorubicin die gleiche und Doxorubicin eine höhere Effizienz als ABV, einer frühere viel verwendeten Kombination aus Adriamycin, Bleomycin und Vincristin (ABV-Schema). Die KAAD bestätigte in einer aktuellen Studie (Lichterfeld 2005) die Verträglichkeit und Effizienz einer simultanen Therapie des KS mit liposomalem Doxorubicin und HAART. Bei 81 % von 54 Patienten mit fortgeschrittenem KS wurde – im Mittel nach 8 Wochen – eine komplette Remission erreicht. Die wichtigsten Nebenwirkungen der Anthrazykline sind Neutropenien sowie Anämien. Sie treten meist nach 8-10 Zyklen auf. Beachtet werden sollte auch die Kardiotoxizität, die jedoch erst bei langfristiger Gabe (kumulative Dosen ab 450 mg Doxorubicin) auftritt. An Händen und Füßen können sehr schmerzhafte makulöse Erytheme (palmoplantare Erythrodysästhesie) auftreten.

Auch Paclitaxel (Taxol®) ist ein sehr effektives Medikament zur Behandlung des KS (Tulpule 2002). Die empfohlene Dosis liegt bei 100 mg/m² über 3-4 Stunden i.v. alle 2 Wochen. Es werden partielle Remissionen bei bis zu 60 % erreicht. Paclitaxel ist knochenmarktoxisch und führt fast immer zur Alopezie, oft schon nach der ersten Gabe. Die Patienten sollten hierüber unbedingt informiert werden. Ein sorgfältiges Therapiemonitoring ist indiziert, da unklar ist, ob antiretrovirale Medikamente die Paclitaxel-Toxizität steigern können. Paclitaxel wirkt über eine Störung der strukturellen Reorganisation der intrazellulären Mikrotubuli (Blagosklonny 2002). Paclitaxel kann auch bei Patienten erfolgreich eingesetzt werden, bei denen unter einer Anthrazyklintherapie eine Tumorprogredienz aufgetreten ist. Ebenfalls als Rezidiv-Behandlung (nach Anthrazyklin- oder Paclitaxeltherapie) geeignet ist niedrig dosiertes, orales Etoposid (Evans 2002).

Tabelle 2: Empfehlung zur systemischen KS-Therapie (Wertung der einzelnen Therapeutika im Text, zu Details s. a. Leitlinie der AWMF (http:www.awmf-online.de, Schöfer 2005).

Therapeutikum	Dosierung	Voraussetzung	Remissions-Rate	Nebenwirkungen
IFN-α (2a,b) (Krown 2002)	3-6x 10^6 I.E. s.c. oder i.m. 3x/Woche, (Dosis je nach Verträglichkeit steigern)	CD4 >200 /µl; T1, I0, S0-1 (Stadien siehe Tabelle 1)) HAART	40 – 50 %	Fieber Selten: Myalgien, Arthralgien, Depressionen Zytopenie!
Pegyliertes IFN-α 2b* (PegIntron®)	50 µg s.c. 1 x wöchentlich	Wie IFN-α (2a,b)	?	Wie IFN-α (2a,b)
(Pegyliertes) Liposomales Doxorubicin (Caelyx®) (Martin-Carbonero 2004, Di Trolio 2006)	20 mg/m^2 i.v. alle 2 Wochen	KS-Stadium: T1, I0, S0-1	60 - 80 %	Neutropenie Anämie Selten: Hitzegefühl Atemnot Rückenschmerzen Palmoplantare Erythrodysästhesie
Liposomales Daunorubicin (DaunoXome®)	40 mg/m^2 i.v. alle 2 Wochen	T1, I1, S0-1	etwa 60 %	Siehe Caelyx®
Paclitaxel (Taxol®) (Tupule 2002, Stebbing 2003)	100 mg/m² i.v. alle 2 Wochen oder 135 mg/m^2 i.v. alle 3 Wochen	T1, I1, S0-1	50 - 60 %	Neutropenie, periphere Neuropathie, allergische Hautreaktionen, Alopezie Selten: Hypotonie, EKG-Veränderungen

*Pegyliertes IFN-α 2b ist bisher nur zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen.

Immuntherapie

Mit Interferonen (IFN-α 2a, IFN-α 2b, IFN-β) werden sowohl beim klassischen wie auch beim HIV-assoziierten KS Remissionsraten von 45-70 % erreicht. Neben der immunmodulierenden Wirkung induzieren die Interferone in Tumorzellen die Apoptose und führen über die Hemmung der Angiogenese zu einer verminderten ß-FGF-Expression und damit zu einer Hemmung der Proliferation.

Standardisierte Behandlungsschemata existieren derzeit nicht. Prinzipiell ist zwischen Hochdosis- und Niedrigdosistherapien zu unterscheiden. Wegen der erheblichen unerwünschten Wirkungen hat sich die Hochdosistherapie (bis 30 Mio. IE/Tag) nicht durchgesetzt. Heute werden meist Tagesdosen von 3-6 Mio. IE s.c. mit HAART kombiniert (Krown 2002). Mit einsetzender Remission (Stopp des Tumorwachstums, Abflachen der Tumoren, Verlust der lividroten Färbung, Wechsel in bräunliche Farbtöne) kann Interferon auf 3x/Woche reduziert werden. Komplette Remissionen sind frühestens nach 6-8 Wochen (oft erst deutlich später) zu erwarten. In Kombination mit HAART kann, wie eine erste Studie (Krown 2002) zeigte, die Interferondosis und damit die Rate unerwünschter Wirkungen (vor allem

Fieber und grippeähnliche Beschwerden) weiter reduziert werden (1 Mio. IE /Tag s.c.). Die gelegentlich zu beobachtenden depressiven Verstimmungen, die in Einzelfällen bis zu Suizidgefahr führen können, scheinen dosisunabhängig aufzutreten.

Zur Anwendung des pegylierten IFN-α 2b gibt es bisher kaum Daten. Beim klassischen KS (Thoma-Greber 2002) wurde es erfolgreich in einer s.c. Dosis von 50 µg/Woche eingesetzt. Ob beim HIV-assoziierten KS höhere Dosen bzw. kürzere Behandlungsintervalle erforderlich sind, muss geprüft werden. Prinzipiell ist durch diese Applikationsform jedoch mit einer Verbesserung der Wirksamkeit zu rechnen.

Die Effektivität der Interferone ist abhängig vom zellulären Immunstatus. Bei mehr als 400 CD4-Zellen/µl liegen die Remissionsraten bei über 45 %, bei weniger als 200 CD4-Zellen/µl bei nur 7 %. Prognostisch bedeutsam sind auch die endogenen IFN-α-Spiegel, die im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion deutlich erhöht sind und zu einem geringeren Ansprechen auf exogen appliziertes IFN-α führen.

Als Kriterien für die Interferon-Indikation gelten daher im frühen Stadium der HIV-Infektion: CD4-Zellen über 200/µl und endogene Interferon-α-Spiegel < 3 U/ml.

IFN-γ führt zur Tumorprogression und gilt als kontraindiziert.

Neue Therapeutika zur Behandlung des KS

Seit bekannt ist, dass das Humane Herpesvirus-8, verschiedene Zytokine und die Neo-Angiogenese eine wichtige Rolle bei der Entstehung des KS spielen, befindet sich eine ganze Reihe neuer Substanzen in der klinischen Prüfung. Aufgrund der durch HAART rückläufigen Inzidenzen, ist jedoch in absehbarer Zeit nicht mit verlässlichen Studienergebnissen zu rechnen. Die folgende Tabelle listet einige dieser neuen Therapieansätze ohne weitere Wertung auf:

Tabelle 3: Neue Therapieansätze

Wirkprinzip	Pharmaka	Referenz
Angiogenese-Hemmung	Docetaxel	Lim 2005
	Imatinib PDGF-Rezeptor PDGFR/c-kit Inhibitor	Koon 2005
	Thalidomid	Little 2000, Feigal 2000
	Metalloproteasen-Inhibitoren	Dezube 2006
Aromatische Retinoide	9-cis-Retinsäure, oral	Aboulafia 2003
	Liposomales Tretinoin, oral	Bernstein 2002
	Alitretinoin Gel, topisch	Duvic 2000
Hormonelle Wirkstoffe	Urinäres HCG, bzw. HCG-Fraktionen	Pfeffer 2002
Antivirale Substanzen gegen HHV-8	Cidofovir u.a.	Yarchoan 2005, Casper 2006
Chemotherapeutika	Etoposid	Olweny 2005, Evans 2002
	Vinorelbin	Nasti 2000
	Irinotecan	Vaccher 2005
	Emoxyl Ruboxyl	Korman 2004

Verlaufskontrollen/Nachsorge

Bei einzelnen kutanen und langsam progredienten Kaposi-Sarkomen bestimmt meist die HIV-Infektion mit den notwendigen Kontrollen der HAART die Nachsorge-Intervalle. In Einzelfällen kann es jedoch auch bei noch gutem Immunstatus (CD4-Zellen über 400/µl) und niedriger HI-Viruslast zu einer raschen Tumorprogression mit Organbeteiligung kommen. Nach erfolgreicher Tumorremission werden daher dreimonatliche Kontrollen des klinischen Ausbreitungsgrades an Haut, Schleimhäuten und den Lymphknoten sowie 6- bis 12-monatliche Kontrollen der Lunge (Röntgen-Thorax) und des Gastrointestinaltraktes (okkultes Blut, Sonografie, ggf. Endoskopie) empfohlen. Evidenzbasierte Daten zur Nachsorge liegen für das KS bisher jedoch nicht vor.

Literatur

1. Aboulafia DM, Norris D, Henry D, et al. 9-cis-retinoic acid capsules in the treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma: results of a phase 2 multicenter clinical trial. Arch Dermatol 2003; 139: 178-86. http://amedeo.com/lit.php?id=12588223
2. Aldenhoven M, Barlo NP, Sanders CJ. Therapeutic strategies for epidemic Kaposi´s sarcoma. Int J STD AIDS 2006; 17: 571-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16942647
3. Andreoni M, Sarmati L, Nicastri E, et al. Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. JAMA 2002, 287:1295-300. http://amedeo.com/lit.php?id=11886321
4. Aoki Y, Tosato G. HIV-1 Tat enhances KSHV infectivity. Blood 2004; 104: 810-4http://amedeo.com/lit.php?id=15073028
5. Becker G, Bottke D. Radiotherapy in the management of Kaposi´s sarcoma. Onkologie 2006; 29: 329-33. Epub 2006 Jul 3. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16874018
6. Bernstein ZP, Chanan-Khan A, Miller KC, Northfelt DW, Lopez-Berestein G, Gill PS. A multicenter phase II study of the intravenous administration of liposomal tretinoin in patients with acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi´s sarcoma. Cancer 2002; 95: 2555-61. http://amedeo.com/lit.php?id=12467070
7. Blagosklonny MV, Robey R, Sheikh MS, Fojo T. Paclitaxel-induced FasL-independent apoptosis and slow non-apoptotic cell death. Cancer Biol Ther 2002, 1:113-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12170770
8. Bodsworth NJ, Bloch M, Bower M, et al. Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical alitretinoin gel 0.1% in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. Am J Clin Dermatol. 2001; 2: 77-87. http://amedeo.com/lit.php?id=11705307
9. Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi´s sarcoma. J Clin Oncol 2005; 23: 5224-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16051964
10. Brambilla L, Tourlaki A, Ferrucci S, Brambati M, Boneschi V. Treatment of classic Kaposi´s sarcoma-associated lymphedema with elastic stockings. J Dermatol 2006; 33: 451-6. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16848816
11. Bundow D, Aboulafia DM. Potential drug interaction with paclitaxel and highly active antiretroviral therapy in two patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma. Am J Clin Oncol 2004, 27: 81-4. http://amedeo.com/lit.php?id=14758138
12. Bower M, Fox P, Fife K, Gill J, Nelson M, Gazzard B. HAART prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. AIDS 1999, 13: 2105-2111. http://amedeo.com/lit.php?id=10546864
13. Casper C. Defining a role for antiviral drugs in the treatment of persons with HHV-8 infection. Herpes 2006; 13: 42-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16895654
14. Cattelan AM, Calabro ML, De Rossi A, et al. Long-term clinical outcome of AIDS-related Kaposi´s sarcoma during highly active antiretroviral therapy. Int J Oncol 2005; 27: 779-85. http://amedeo.com/lit.php?id=16077928
15. Cheuk W, Wong KO, Wong CS, Dinkel JE, Ben-Dor D, Chan JK. Immunostaining for human herpesvirus 8 latent nuclear antigen-1 helps distinguish Kaposi sarcoma from its mimickers. Am J Clin Pathol 2004, 121: 335-42. http://amedeo.com/lit.php?id=15023037
16. Cohen A, Wolf DG, Guttman-Yassky E, Sarid R. Kaposi´s sarcoma-associated herpesvirus: clinical, diagnostic, and epidemiological aspects. Crit Rev Clin Lab Sci 2005; 42: 101-53. http://amedeo.com/lit.php?id=15941082
17. Crane HM, Deubner H, Huang JC, Swanson PE, Harrington RD. Fatal Kaposi's sarcoma-associated immune reconstitution following HAART initiation.Int J STD AIDS 2005; 16:80-3.
18. Dagna L, Broccolo F, Paties CT, et al. A relapsing inflammatory syndrome and active human herpesvirus 8 infection. N Engl J Med 2005; 353: 156-63. http://amedeo.com/lit.php?id=16014885
19. Dezube BJ, Krown SE, Lee JY, Bauer KS, Aboulafia DM. Randomized phase II trial of matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in AIDS-related Kaposi´s sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium Study. J Clin Oncol 2006; 24: 1389-94. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16549833
20. Di Trolio R, Di Lorenzo G, Delfino M, De Placido S. Role of pegylated lyposomal doxorubicin (PLD) in systemic Kaposi´s sarcoma: a systematic review. Int J Immunopathol Pharmacol 2006; 19: 253-63. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16831292
21. Dupont C, Vasseur E, Beauchet A, et al. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. AIDS 2000, 14:987-993. http://amedeo.com/lit.php?id=10853980
22. Duvic M, Friedman-Kien AE, Looney DJ, et al. Topical treatment of cutaneous lesions of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma using alitretinoin gel: results of phase 1 and 2 trials. Arch Dermatol 2000; 136: 1461-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11115156
23. Evans SR, Krown SE, Testa MA, Cooley TP, Von Roenn JH. Phase II evaluation of low-dose oral etoposide for the treatment of relapsed or progressive AIDS-related Kaposi´s sarcoma: an AIDS Clinical Trials Group clinical study. J Clin Oncol 2002; 20: 3236-41. http://amedeo.com/lit.php?id=12149296
24. Harrison M, Harrington KJ, Tomlinson DR, Stewart JS. Response and cosmetic outcome of two fractionation regimens for AIDS-related Kaposi's sarcoma. Radiother Oncol 1998; 46: 23-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9488123
25. Kimball LE, Casper C, Koelle DM, Morrow R, Corey L, Vieira J. Reduced levels of neutralizing antibodies to kaposi sarcoma-associated herpesvirus in persons with a history of kaposi sarcoma. J Infect Dis 2004; 189: 2016-22. http://amedeo.com/lit.php?id=15143468
26. Evans SR, Krown SE, Testa MA, Cooley TP, Von Roenn JH. Phase II evaluation of low-dose oral etoposide for the treatment of relapsed or progressive AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Clinical Trials Group clinical study. J Clin Oncol 2002, 20:3236-41. http://amedeo.com/lit.php?id=12149296
27. Gessain A, Duprez R. Spindle cells and their role in Kaposi´s sarcoma. Int J Biochem Cell Biol 2005; 37: 2457-2465. Epub 2005 Aug 1. http://amedeo.com/lit.php?id=16188485

28. Grabar S, Abraham B, Mahamat A, Del Giudice P, Rosenthal E, Costagliola D. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi´s sarcoma with and without visceral involvement. J Clin Oncol 2006; 24: 3408-14. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16849755

29. Hernandez-Morales DE, Hernandez-Zaccaro AE. Gastrointestinal and cutaneous AIDS-related Kaposi´s sarcoma: different activity of liposomal doxorubicin according to location of lesions. Eur J Cancer Care Engl 2005; 14: 264-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15952971

30. Jabr FI. Acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi´s sarcoma of the axilla and breast after percutaneous intravenous catheter insertion. Int J Dermatol 2005; 44: 611-2. http://amedeo.com/lit.php?id=15985038

31. Jarviluoma A, Ojala PM. Cell signaling pathways engaged by KSHV. Biochim Biophys Acta 2006; 1766: 140-58. Epub 2006 May 19. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16828973

32. Johnson AS, Maronian N, Vieira J. Activation of Kaposi´s sarcoma-associated herpesvirus lytic gene expression during epithelial differentiation. J Virol 2005; 79: 13769-77. http://amedeo.com/lit.php?id=16227296

33. Koon HB, Bubley GJ, Pantanowitz L, et al. Imatinib-induced regression of AIDS-related Kaposi´s sarcoma. J Clin Oncol 2005; 23: 982-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15572730

34. Korman DB, Mikaelian SG, Boronovskaia LE, Maslova IA. [Results of a phase I-II clinical trial of Emoxyl, a novel antineoplastic anthracycline] Vopr Onkol 2004; 50: 202-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15176224

35. Krown SE, Li P, Von Roenn JH, Paredes J, Huang J, Testa MA. Efficacy of low-dose interferon with antiretroviral therapy in Kaposi's sarcoma: a randomized phase II AIDS clinical trials group study. J Interferon Cytokine Res 2002, 22:295-303. http://amedeo.com/lit.php?id=12034036

36. Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. J Clin Oncol 1997, 15: 3085-3092. http://amedeo.com/lit.php?id=9294471

37. Leidner RS, Aboulafia DM. Recrudescent Kaposi´s Sarcoma After Initiation of HAART: A Manifestation of Immune Reconstitution Syndrome. AIDS Patient Care STDS 2005; 19: 635-44. http://amedeo.com/lit.php?id=16232048

38. Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, et al. Treatment of HIV-1-associated Kaposi´s sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. Infection 2005; 33: 140-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15940415

39. Lim ST, Tupule A, Espina BM, Levine AM. Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced-stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. Cancer 2005; 103: 417-21. http://amedeo.com/lit.php?id=15578686

40. Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi´s sarcoma. J Clin Oncol 2000; 18: 2593-602. http://amedeo.com/lit.php?id=10893291

41. Lospalluti M, Mastrolonardo M, Loconsole F, Conte A, Rantuccio F. Classical Kaposi's sarcoma: a survey of 163 cases observed in Bari, South Italy. Dermatology 1995, 191:104-108. http://amedeo.com/lit.php?id=8520054

42. Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi´s sarcoma. AIDS 2004; 18: 1737-40. http://amedeo.com/lit.php?id=15280789

43. Martinez V, Caumes E, Gambotti L, et al. Remission from Kaposi´s sarcoma on HAART is associated with suppression of HIV replication and is independent of protease inhibitor therapy. Br J Cancer 2006; 94: 1000-6. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16570046

44. McCormick C, Ganem D. The kaposin B protein of KSHV activates the p38/MK2 pathway and stabilizes cytokine mRNAs. Science 2005; 307: 739-41. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15692053

45. Nasti G, Talamini R, Antinori A, Martellotta F, et al. AIDS-related Kaposi's Sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive From Antiretrovirals. J Clin Oncol 2003, 21: 2876-82. http://amedeo.com/lit.php?id=12885804

46. Nasti G, Errante D, Talamini R, et al. Vinorelbine is an effective and safe drug for AIDS-related Kaposi´s sarcoma: results of a phase II study. J Clin Oncol 2000; 18: 1550-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10735904

47. Olweny CL, Borok M, Gudza I, et al. Treatment of AIDS-associated Kaposi´s sarcoma in Zimbabwe: results of a randomized quality of life focused clinical trial. Int J Cancer 2005; 113: 632-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15472910

48. Osoba D, Northfelt DW, Budd DW, Himmelberger D. Effect of treatment on health-related quality of life in acquired immunodeficiency syndrome AIDS-related Kaposi's sarcoma: a randomized trial of pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine. Cancer Invest 2001, 19: 573-80. http://amedeo.com/lit.php?id=11486699

49. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. N Engl J Med 2000, 343:1369-77. http://amedeo.com/lit.php?id=11070101

50. Pfeffer U, Bisacchi D, Morini M, et al. Human chorionic gonadotropin inhibits Kaposi´s sarcoma associated angiogenesis, matrix metalloprotease activity, and tumor growth. Endocrinology 2002; 143: 3114-21. http://amedeo.com/lit.php?id=12130577

51. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F, et al. Intralesional vinblastine vs. 3% sodium tetradecyl sulfate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. Oral Oncol 2002, 38:460-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12110340

52. Rosen T. Limited extent AIDS-related cutaneous Kaposi´s sarcoma responsive to imiquimod 5% cream. Int J Dermatol 2006; 45: 854-6. http://amedeo.com/lit.php?id=16863526

53. Rosenthal E, Poizot-Martin I, Saint-Marc T, Spano JP, Cacoub P; DNX Study Group. Phase IV study of liposomal daunorubicin DaunoXome in AIDS-related Kaposi sarcoma. Am J Clin Oncol. 2002; 25: 57-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11823698

54. Schöfer H. Kaposi-Sarkom. Hautarzt 1998, 48 Suppl 1: S39-45

55. Schöfer H, Brockmeyer N. Kaposi-Sarkom. In: Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W Hrsg. Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen, 4. Aufl. 2005, S241-54.

56. Sgadari C, Barillari G, Toschi E, et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. Nat Med 2002, 8: 225-32. http://amedeo.com/lit.php?id=11875492

57. Stebbing J, Wildfire A, Portsmouth S, et al. Paclitaxel for anthracycline-resistant AIDS-related Kaposi´s sarcoma: clinical and angiogenic correlations. Ann Oncol 2003; 14: 1660-6. http://amedeo.com/lit.php?id=14581275

58. Stebbing J, Sanitt A, Nelson M, Powles T, Gazzard B, Bower M. A prognostic index for AIDS-associated Kaposi´s sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. Lancet 2006; 367: 1495-502. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16679162

59. Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF, et al. Kaposi's sarcoma: epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. J Am Acad Dermatol 1993, 28: 371-395. http://amedeo.com/lit.php?id=8445054

60. Thoma-Greber E, Sander CA, Messer G, Röcken M. Pegyliertes Interferon-α2b: Neue Therapie bei klassischem Kaposi-Sarkom. Diaklinik Münchner Fortbildungswoche für Dermatologen 2002, 52-54.

61. Triantos D, Horefti E, Paximadi E, et al. Presence of human herpes virus-8 in saliva and non-lesional oral mucosa in HIV-infected and oncologic immunocompromised patients. Oral Microbiol Immunol 2004; 19: 201-4. http://amedeo.com/lit.php?id=15107073

62. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. Cancer 2002, 95:147-54. http://amedeo.com/lit.php?id=12115328

63. Vanni T, Sprinz E, Machado MW, Santana Rde C, Fonseca BA, Schwartsmann G. Systemic treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma: current status and perspectives. Cancer Treat Rev 2006; 32: 445-55. Epub 2006 Jul 24. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16860939

64. Viejo-Borbolla A, Ottinger M, Schulz TF. Human herpesvirus 8: biology and role in the pathogenesis of Kaposi´s sarcoma and other AIDS-related malignancies. Curr HIV/AIDS Rep 2004; 1: 5-11. http://amedeo.com/lit.php?id=16091217

65. Wang L, Dittmer DP, Tomlinson CC, Fakhari FD, Damania B. Immortalization of primary endothelial cells by the K1 protein of Kaposi´s sarcoma-associated herpesvirus. Cancer Res 2006; 66: 3658-66. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16585191

66. Yarchoan R, Tosato G, Little RF. Therapy insight: AIDS-related malignancies--the influence of antiviral therapy on pathogenesis and management. Nat Clin Pract Oncol 2005; 2: 406-15 http://amedeo.com/lit.php?id=16130937

14. Maligne Lymphome

Christian Hoffmann

Maligne Lymphome sind bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems, die rasch und aggressiv wachsen und unbehandelt innerhalb weniger Wochen oder Monate zum Tod führen. Unterschieden wird zwischen dem Morbus Hodgkin (MH) und der großen Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Im Vergleich zur Normalbevölkerung sind HIV-Patienten von allen Lymphom-Arten deutlich häufiger betroffen (siehe Tabelle 1) – das höchste Risiko besteht für aggressive NHL der B-Zell-Reihe. Durch HAART ist die Inzidenz zurückgegangen, jedoch nicht so eindrucksvoll wie beim Kaposi-Sarkom oder den meisten OIs (Clarke 2001, Little 2001), so dass der relative Anteil der Lymphome an allen AIDS-Erkrankungen zunimmt. Der Rückgang zeigt sich vor allem bei Subtypen, die oft erst bei massivem Immundefekt auftreten (Kirk 2001).

In einigen HIV-Kohorten haben maligne Lymphome das Kaposi-Sarkom als häufigstes Malignom überholt. In der EuroSIDA-Studie stieg der Anteil maligner Lymphome an den AIDS-Erkrankungen von weniger als 4 % in 1994 auf 16 % in 1998 (Mocroft 2000). In Frankreich waren Lymphome im Jahr 2000 an 11 % aller Todesfälle bei HIV-Patienten beteiligt (Bonnet 2004).

Tabelle 1. Relatives Risiko verschiedener Lymphome bei HIV-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung (u.a. nach Goedert 2000)

Maligne NHL insgesamt	165
Hochmaligne NHL	348
Immunoblastische NHL	652
Burkitt NHL	261
Nicht klassifizierbar	580
Primäre ZNS Lymphome (PZNSL)	> 1000
Niedrigmaligne NHL	14
Plasmozytom	5
Morbus Hodgkin	8

Maligne Lymphome sind bei HIV-infizierten Patienten biologisch sehr heterogen. Häufigkeit und Ausmaß von onkogenen Mutationen oder von Zytokin-Dysregulationen differieren ebenso wie der histogenetische Ursprung der malignen Zellen (Porcu 2000). Sehr variabel ist zudem die Assoziation mit EBV und anderen onkogenen Viren wie HHV-8 oder SV40. Auch das Ausmaß des Immundefektes variiert. Während Burkitt-Lymphome und der Morbus Hodgkin sich häufig auch noch bei gutem Immunstatus finden, sind bei immunoblastischen und insbesondere bei primären ZNS-Lymphomen (PZNSL) schwere Immundefekte die Regel.

Allerdings teilen HIV-assoziierte Lymphome – sowohl NHL als auch MH – zahlreiche klinische Eigenschaften. Charakteristisch sind ein meist aggressives Wachstum, ein bei Diagnose meist fortgeschrittenes Stadium mit häufig extranodalen Manifestationen, ein geringeres therapeutisches Ansprechen, eine hohe Rezidivrate sowie eine insgesamt ungünstige Prognose (Levine 2000).

Die Therapie maligner Lymphome ist auch im HAART-Zeitalter problematisch. Eine aggressive Chemotherapie bei bestehendem Immundefekt ist zwar bei vielen Patienten möglich – sie ist jedoch komplikationsreich und bedarf einer engen Zusammenarbeit zwischen HIV-Medizinern und hämatologisch-onkologisch erfahrenen Ärzten.

Im Folgenden werden systemische NHL, das PZNSL und der Morbus Hodgkin gesondert besprochen. Ebenfalls erwähnt werden soll der Morbus Castleman als eigenständige Entität, obwohl er eigentlich nicht zu den malignen Lymphomen zählt. Niedrig-maligne (indolente) NHL sind bei HIV-Patienten so selten, dass auf sie hier nicht eingegangen werden soll – ihre Therapie sollte sich im HAART-Zeitalter an den Empfehlungen für HIV-negative Patienten orientieren.

Systemische Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Die enge Assoziation zwischen NHL und AIDS ist lange bekannt – nur rund ein Jahr nach der AIDS-Erstbeschreibung und noch vor der Entdeckung von HIV selbst wurden bereits die ersten Fälle publiziert (Ziegler 1982). Bereits seit 1985 sind hochmaligne B-Zell-NHL AIDS-definierend.

HIV-assoziierte NHL haben zu weit über 90 % B-Zellen als Ursprungszelle. Sie sind fast immer hochmaligne, und es dominieren zwei histologische Typen: Nach der WHO-Klassifikation sind dies zum einen Burkitt-Lymphome, die etwa 30-40 % der Fälle ausmachen, zum anderen in 40-60 % diffus-großzellige B-Zell-Lymphome. Unter den diffus-großzelligen NHL werden die centroblastischen und immunoblastischen Lymphome zusammengefasst. Ein relativ großer Teil HIV-assoziierter Lymphome (bis zu 30 %) kann allerdings auch von Referenzpathologen nicht weiter klassifiziert werden. Ein kleiner Teil der NHL (1-3 %) wird als Primary Effusion- oder Body-Cavity-Lymphom bezeichnet und bildet eine weitgehend eigenständige Entität (s.u.).

Die Prognose von Patienten mit NHL war in der Prä-HAART-Ära schlecht und betrug, je nach Studie, zwischen 6 und 9 Monaten (Levine 2000). Im Zeitalter von HAART hat sich dies deutlich geändert. Ob sich auch das klinische bzw. pathologische Spektrum der NHL wandelt, ist derzeit noch offen.

Klinik

Leitsymptom sind Lymphknotenschwellungen. Die Lymphome sind derb, nicht oder schwer verschieblich und indolent. Ein großer Teil der Patienten befindet sich zum Zeitpunkt der Diagnose in fortgeschrittenen Stadien der Lymphomerkrankung. Ann Arbor-Stadien III-IV sind fast die Regel, und eine B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und/oder Gewichtsabnahme liegt in der Mehrzahl der Fälle (60-80 %) vor. Allgemeine Schwäche, deutliches Krankheitsgefühl und ein rascher körperlicher Verfall sind ebenfalls häufig zu beobachten. Neben den Lymphomen besteht oft auch ein extranodaler Befall, der nicht selten groteske Ausmaße annimmt. In unserer eigenen Kohorte von 203 Patienten hatten 81 % der Patienten mindestens einen extranodalen Fokus (Hoffmann 2003). Ob Orbita, Hoden, Herz, Mammae, Blase, Niere, Muskulatur, Knochen – alle nur erdenklichen Körperregionen können betroffen sein. Magen-Darm-Trakt, Leber, Knochenmark und der HNO-Bereich sind besonders häufig befallen. Auch ein sekundärer ZNS-Befall kommt oft vor.

Bei extranodalem Befall treten zusätzlich Symptome in Abhängigkeit von der Lokalisation auf. Diese sind z. B. abdominale Schmerzen durch eine Vergrößerung von Leber und Milz, Blutungen oder Ileus-Symptomatik bei Darmbefall, Knochenschmerzen durch eine Infiltrationen des Skeletts oder Kopfschmerzen bei Hirnbefall.

Diagnostik

Wichtig ist die zügige histologische Diagnose. Sofern nicht eine Knochenmarksstanze die Diagnose bereits gesichert hat, sollte ein Lymphknoten (zum Beispiel axillär oder inguinal) extirpiert werden. Die bloße Punktion eines Lymphknotens reicht oft nicht aus, um den Subtyp zu bestimmen.

Wichtig ist, dass das Material an ein pathologisches Labor mit besonderer Erfahrung geschickt wird (hiv.net vermittelt gerne Adressen!). Die pathologische Basisdiagnostik sollte Informationen zum Subtyp (Burkitt?), zur Proliferationsrate und zum Expressionsprofil (in jedem Fall: CD20, wünschenswert: CD10, CD138, MUM-1) enthalten, da sich daraus durchaus therapeutische Konsequenzen ergeben können (siehe unten). Für den Behandler ist es wichtig, eine pathologische Diagnose nicht kritiklos zu übernehmen, sondern sie mit dem Pathologen zu diskutieren, insbesondere wenn angesichts des klinischen Bildes Zweifel bestehen. Cave Fehldiagnosen! Typisches Beispiel ist die Diagnose eines hochmalignen T-Zell-Lymphoms. Diese darf, sofern sie nicht aus einer Referenzpathologie stammt, getrost angezweifelt werden, da sich hinter T-Zell-Infiltraten eine Vielzahl anderer (meist infektiöser) Erkrankungen verbergen kann.

Alle Patienten mit NHL sollten zügig ein „Staging“ im Sinne der Ann-Arbor-Klassifikation bekommen (Tab. 2a und 2b).

Tabelle 2a. Ausbreitungsstadien nach der aktualisierten Ann-Arbor-Klassifikation

I	Befall einer einzelnen Lymphknotenregion (I) oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks (IE)
II	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks und seines (seiner) regionären Lymphknoten mit oder ohne Befall anderer Lymphknotenregionen auf der gleichen Zwerchfellseite (IIE)
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), ggf. zusätzlich lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs oder Bezirks (IIIE) oder gleichzeitiger Befall der Milz (IIIS) oder gleichzeitiger Befall von beiden (IIIE+S)
IV	Disseminierter (multifokaler) Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne gleichzeitigem Lymphknotenbefall; oder isolierter Befall eines extralymphatischen Organs mit Befall entfernter (nichtregionärer) Lymphknoten

Zur Basisdiagnostik bzw. Staging zählen Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonografie, Knochenmarks-Stanze (eine Punktion genügt nicht!) und CTs von Hals, Thorax und Abdomen. Neben aktuellem Immunstatus und Viruslast sollten mindestens Blutbild, Blutsenkung, CRP, Harnsäure, LDH, Leber- und Nierenwerte sowie die Elektrolyte bestimmt werden. EKG und Echokardiografie sind vorab ebenfalls wichtige Untersuchungen. Nur so ist im weiteren Verlauf die Objektivierung möglicher Kardiotoxizität der Chemotherapie (Anthracycline!) möglich. Vor Bleomycin-haltigen Regimen sollte die Lungenfunktion untersucht werden.

Tabelle 2b. Jedes Stadium wird in A- und B-Kategorien unterteilt.

A	bei Fehlen definierter Allgemeinsymptome
B	bei folgenden definierten Allgemeinsymptomen:
	a) unerklärlicher Gewichtsverlust von mehr als 10% in den letzten sechs Monaten und/oder
	b) unerklärtes persistierendes oder rekurrierendes Fieber mit Temperaturen über 38°C und/oder
	c) starker Nachtschweiß

Nach zwei Zyklen Chemotherapie sollte ein Restaging den Therapieerfolg objektivieren. Das Restaging sollte sich an der initialen Lymphom-Lokalisation orientieren. Nach Abschluss der Chemotherapie ist ein komplettes Restaging mit Knochenmarksstanze (wenn anfänglich ein Befall vorlag) und allen CTs notwendig. Bei einer Vollremission sind zunächst in dreimonatigen Abständen Restaging-Untersuchungen zu empfehlen. Die Intervalle können nach einem Jahr auf sechs Monate und nach zwei Jahren auf zwölf Monate ausgedehnt werden. Rezidive nach mehr als drei Jahren sind selten.

In fortgeschrittenen Stadien (Ann Arbor III-IV) und bei HNO-Lokalisation sollte zu Beginn der systemischen Chemotherapie noch Liquor punktiert werden, um eine meningeale Beteiligung auszuschließen. Dabei können prophylaktisch 15 mg Methotrexat intrathekal appliziert werden. Ob und wann dieses (unter Onkologen weithin akzeptierte) Vorgehen einen Benefit bringt, ist allerdings nie in kontrollierten Studien gezeigt worden.

Zu weiteren Details können auch die Behandlungsgrundsätze der DAGNÄ (http://www.hiv.net/link.php?id=259) hinzugezogen werden.

Therapie

Wegen der raschen Generalisation sind auch „frühe Stadien“ selten begrenzt. Das tatsächliche Stadium wird oft unterschätzt – jedes aggressive HIV-assoziierte Lymphom sollte daher mit kurativem Ansatz und primär mit einer Chemotherapie behandelt werden. Eine alleinige Operation, aber auch eine Radiatio reicht nicht aus. Wegen der Aggressivität der Lymphome sollte mit der Therapie zügig begonnen werden. Gerade mit dem Staging darf man keine Zeit vertrödeln. Die notwendigen Untersuchungen sollten nach einer Woche abgeschlossen sein.

In Deutschland wird bei diffus-großzelligen NHL seit vielen Jahren vorwiegend das CHOP-Regime (meist 4-6 Zyklen, siehe Tabelle) verwendet. CHOP ist die Abkürzung für eine Polychemotherapie mit den Zytostatika **C**yclophosphamid, Adriamycin (**H**ydroxydoxorubicin), Vincristin (**O**ncovin®) und **P**rednisolon. Bislang gibt es kein anderes Chemotherapie-Regime, das einen überzeugenden Vorteil gegenüber CHOP gezeigt hat. CHOP kann ambulant verabreicht werden und wird recht gut vertragen. Gegeben werden sollten mindestens 4 Zyklen, möglichst 2 Zyklen über das Erreichen der Vollremission (CR = complete remission) hinaus.

Das dreiwöchige CHOP-Standardschema („CHOP 21“) ist in der Tabelle 3 abgebildet. Angesichts der Erfolge mit „CHOP 14“ bei älteren HIV-negativen Patienten (Pfreundschuh 2004) kann „CHOP 21“ auch gestrafft werden: Bei „CHOP 14“ wird

durch den Einsatz des Wachstumsfaktors G-CSF (zum Beispiel Filgastrim 30-48 Mio. Einheiten bzw. Neupogen® 300/480 µg täglich subkutan an den Tagen 4 bis 13) die Neutropenie-Dauer verkürzt. Dadurch werden Therapieintervalle von zwei statt bislang drei Wochen möglich. Dieses Vorgehen verkürzt nicht nur die Phase erhöhter Infektanfälligkeit, sondern erhöht auch gleichzeitig die Dosisintensität der Chemotherapie pro Zeit. Allerdings gibt es hierzu für HIV-Patienten noch keine vergleichenden Daten. Wir haben bislang recht gute Erfahrungen mit diesem Vorgehen gemacht – bei den meisten HIV-Patienten ist die Verkürzung der Intervalle möglich.

Als adjuvante Therapie empfehlen wir – unabhängig von der CD4-Zellzahl – Cotrimoxazol bis einen Monat nach Ende der Chemotherapie (960 mg dreimal pro Woche). Die Mundschleimhaut sollte mit Mundspüllösungen und antimykotisch mit Amphotericin-Topika (zum Beispiel Ampho-Moronal®-Lutschtabletten) behandelt werden. Wichtig ist die gute Compliance der Patienten. Während der Chemotherapie sind mindestens zweimal pro Woche Kontrollen von Patientenstatus, Blutbild, Leber- und Nierenwerten erforderlich. Die Therapie wird entsprechend dem Zeitplan in voller Dosis fortgesetzt, wenn am Tag der geplanten Therapiefortsetzung die Leukozyten nach Durchschreiten des Nadirs wieder über 3.000/µl und die Thrombozyten über 80.000/µl betragen. Die Patienten sollten gut aufgeklärt sein, täglich Temperatur messen und angehalten werden, sich vor allem bei Fieber umgehend vorzustellen.

Tabelle 3: CHOP-Regime (4-6 Zyklen zu jeweils 3 Wochen, Wiederholung an Tag 22)*

Cyclophosphamid	Endoxan®	750 mg/m^2 i.v. Tag 1
Doxorubicin	Doxo-Cell®, Adriblastin®	50 mg/m^2 i.v. Tag 1
Vincristin	Vincristin®	1,4 mg/m^2 (maximal 2 mg) i.v. Tag 1
Prednisolon	Decortin H®	1 x 2 Tbl. à 50 mg p.o., Tag 1-5
Mesna	Uromitexan®	20 % der Cyclophosphamid-Dosis an Stunde 0, 4, 8 iv. (Kurzinfusion) bzw. oral

*Standard-CHOP-Schema („CHOP 21“). Eine Wiederholung ist am Tag 22 vorgesehen. Alternativ werden bei „CHOP 14“ die Zyklen mit Hilfe von G-CSF gestrafft (siehe Text).

Rituximab bei HIV-Infektion?

Die Einführung des monoklonalen CD20-Antikörpers Rituximab (MabThera®) war einer der größten Fortschritte in der Onkologie in den letzten Jahren. Bei zahlreichen Lymphomen hat dieser Antikörper, der hochspezifisch an CD20-positive B-Zellen bindet (CD20 wird auf den meisten Lymphom-Zellen exprimiert), das Ansprechen und die Response-Dauer konventioneller Chemotherapien erheblich verbessert. Eine Kombination aus CHOP und Rituximab („R-CHOP“) ist inzwischen bei vielen Lymphomen Standard. Gewöhnlich wird Rituximab gut vertragen, allerdings kommt es meist zu einer länger andauernden B-Zell-Depletion, gelegentlich auch zu schweren Neutropenien (Voog 2003).

Ob Rituximab bei HIV-Patienten einen ähnlich großen klinischen Benefit hat wie bei HIV-negativen Patienten mit B-Zell-Lymphomen, ist nicht geklärt. Die Resultate von AMC 010, einer multizentrischen, prospektiven und randomisierten US-Studie haben zumindest Zweifel aufkommen lassen (Kaplan 2005). Insgesamt 150

Patienten mit CD20-positivem AIDS-NHL wurden auf CHOP oder auf R-CHOP (Rituximab in der üblichen Dosis von 375 mg/m^2 zum Tag 1 mit einer monatlichen Erhaltungstherapie für drei Monate im Anschluss an die Chemotherapie) randomisiert. Alle Patienten erhielten neben der Chemotherapie auch G-CSF, eine Cotrimoxazol-Prophylaxe sowie eine AZT-freie HAART. Beide Gruppen unterschieden sich zur Baseline allenfalls geringfügig. In der Rituximab-Gruppe lagen die CD4-Zellen etwas, aber nicht signifikant niedriger (128 versus 158 CD4-Zellen/µl). Hinsichtlich anderer Parameter wie Histologie, Stadien usw. gab es keine nennenswerten Unterschiede. Auch die geplanten CHOP-Zyklen wurden in beiden Gruppen mit der gleichen Intensität durchgezogen, in beiden Gruppen waren nur geringe Dosisreduktionen notwendig.

Die wesentlichen Resultate: Insgesamt zeigte sich ein geringere Abbruchrate aufgrund einer Lymphomprogression sowie ein etwas besseres Ansprechen unter R-CHOP (Gesamtansprechen 58 versus 47 %, p=0,15). Allerdings unterschieden sich beide Gruppen weder hinsichtlich der Response-Dauer noch hinsichtlich des ereignisfreien oder des Gesamt-Überlebens. Zudem waren schwere Infektionsereignisse unter Rituximab-Therapie signifikant häufiger. Insgesamt 14 % der Patienten unter R-CHOP verstarben an therapieassoziierten Infektionen, im Vergleich zu nur 2 % in der CHOP-Gruppe (p=0.035). Die Todesursachen waren meist Septikämien mit unterschiedlichen Keimen - sowohl gramnegative als auch grampositive Bakterien wurden nachgewiesen. Die Todesfälle traten zum großen Teil (8/15) während der ersten beiden Zyklen auf, allerdings gab es immerhin 6 Fälle während der Rituximab-Erhaltungstherapie im Anschluss an die Chemotherapie. Als wesentlicher Risikofaktor für „Tod durch Infektion“ fand sich ein schwerer Immundefekt zu Therapiebeginn. In der R-CHOP-Gruppe lag die Rate tödlicher Infektionen unter 50 CD4-Zellen/µl bei 36 %, verglichen mit 6 % bei Patienten mit mehr als 50 CD4-Zellen/µl (p=0.001). In der R-CHOP-Gruppe zeigte sich zudem ein Trend für einer erhöhten Rate schwerer Neutropenien (ANC < 500/µl, 62 % versus 48 % in der Kontrollgruppe). Die Ursache für diese hohe Rate schwerer Infektionen ist bislang unklar, könnte aber auf die unter Rituximab oft zu beobachtende B-Zell-Depletion (Miles 2005) zurückzuführen sein, welche sich bei bestehendem, schwerem T-Zell-Defekt besonders ungünstig auswirken könnte.

Nach diesen Daten scheint Rituximab auf den ersten Blick keinen Wirkungsvorteil bei HIV-Patienten mit aggressiven Lymphomen zu haben, und wenn es doch einen gibt, wird dieser durch eine erhöhte Infektionsgefahr wieder aufgehoben. In einer weiteren Studie aus Italien, in der Rituximab zu CDE (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid) gegeben wurde, traten in 8 % der Patienten tödliche infektiöse Komplikationen auf (Spina 2005). Eine französische Studie ergab dagegen keine erhöhten Infektionsraten und CR-Raten bis zu 77 % (Boue 2006).

Nach unserer Auffassung sollte Rituximab bei HIV-Lymphomen derzeit möglichst nur innerhalb von Studien oder nur bei gering immunsupprimierten HIV-Patienten verwendet werden. Es ist außerdem dringend notwendig, weitere Daten zu gewinnen. Zu diesem Zweck wurde für Deutschland ab 2006 eine multizentrische Kohortenstudie aufgelegt, in die möglichst viele Patienten aufgenommen werden sollten (Kontakt über den Autor, 0174 8666007).

Intensivere Chemotherapien als Standard-CHOP

Nachdem frühere Studien für intensive Chemotherapien ein unverhältnismäßig hohes Risiko infektiöser bzw. toxischer Komplikationen gezeigt hatten (Kaplan 1997), wurden HIV-Patienten lange eher zurückhaltend und oft mit dosisreduzierten Schemata therapiert. Im HAART-Zeitalter ändert sich dies. In prospektiven Studien zeigte sich, dass die Tolerabilität der Chemotherapie durch HAART verbessert wird (Powles 2002, Sparano 2004).

In den letzten Jahren wurden immer wieder kleine Pilotstudien publiziert, in denen HIV-Patienten mit modifizierten CHOP-Regimen behandelt worden. So gab es Studien, in denen Doxorubicin als liposomales Caelyx® gegeben (Levine 2004) oder die Dosen vom Cyclophosphamid erhöht wurden (Costello 2004). Auch CDE, ein Regime, bei dem mit mehrtägigen Infusionen potentielle Chemotherapie-Resistenzen der Lymphomzellen überwunden werden sollen, wird immer wieder propagiert (Sparano 2004). Die CR-Raten in diesen Studien lagen zwischen 50 und 75 %. Ob diese neuen Ansätze, die immer wieder für Aufsehen sorgen, tatsächlich besser sind als CHOP, bleibt daher Spekulation. Außerhalb von Studien sind sie aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt.

Sogar Stammzelltransplantationen sind bei HIV-infizierten Patienten inzwischen möglich – ein früher fast undenkbares Szenario. Hohe, myeloablative Chemotherapie-Dosen in Kombination mit HAART werden erstaunlich gut toleriert (Gabarre 2000+2004, Kang 2002, Re 2003, Krishnan 2005). Auch bei HIV-Patienten mit Burkitt-Lymphomen wurden intensivere Protokolle, die ursprünglich für HIV-negative Patienten entwickelt wurden, erfolgreich angewendet (s. unten).

Die entscheidende Frage zu intensiveren Chemotherapien bei HIV-infizierten Patienten ist damit heute nicht mehr, ob man sie anwenden kann, sondern wer sie tatsächlich benötigt bzw. von der Dosiserhöhung profitiert.

HAART und die klassischen Risikofaktoren

Der Effekt von HAART auf die Prognose HIV-assoziierter NHL ist auf den ersten Blick widersprüchlich. Mindestens vier große Kohortenstudien (Conti 2000, Levine 2000, Matthews 2000, Chow 2001) führten zu ernüchternden Resultaten. Diesen Daten widerspricht eine Vielzahl meist kleiner, dafür detailliert analysierter und teilweise prospektiver Studien. Sie zeigten ausnahmslos eine deutlich verbesserte Prognose durch HAART (Thiessard 2000, Antinori 2001, Besson 2001, Ratner 2001, Powles 2002, Vilchez 2002, Navarro 2003, Vaccher 2003, Sparano 2004). Neben der Überlebenszeit waren teilweise auch das krankheitsfreie Überleben, die Ansprechraten und sogar die Verträglichkeit der Chemotherapie verbessert.

Während bei HIV-Patienten die für das Überleben „klassischen“ NHL-Risikofaktoren (u.a. Ann Arbor Stadium, LDH, Lebensalter, Karnofsky-Index) in der prä-HAART-Ära ohnehin schon weniger Bedeutung hatten als die HIV-relevanten Faktoren (CD4-Zellen, AIDS in der Vorgeschichte), verlieren auch letztere vermutlich an Bedeutung (Hoffmann 2003, Lim 2005). In unserer eigenen multizentrischen Kohorte mit über 200 Patienten war der immunologisch-virologische HAART-Erfolg ein ganz wesentlicher und unabhängiger Faktor für die Prognose der Patienten (Hoffmann 2003). Dieses galt auch für Patienten mit noch recht gutem Immunstatus (> 200 CD4-Zellen/µl zum Zeitpunkt der Lymphomdia-

gnose). Präexistente klinische Risikofaktoren mit außerdem nur relativ schwacher prädiktiver Relevanz waren in unserer Kohorte lediglich ein extranodaler Befall und AIDS in der Vorgeschichte. In einer histologischen Analyse war allerdings auch ein Postkeimzentrumsprofil mit einer schlechten Prognose assoziiert (Hoffmann 2005).

Praktisch bedeutet dies: Bei einem therapienaiven Patienten müssen die Heilungschancen auch bei einer sonst ungünstigen Ausgangslage (Lymphom und/oder HIV weit fortgeschritten) nicht unbedingt schlecht sein. Jeder Patient sollte möglichst rasch mit HAART beginnen, auch bei nur mäßigem Immundefekt. Die Chemotherapie sollte potentiell kurativ sein, und die Dosen sollten nach Möglichkeit nicht reduziert werden. Um weitere Daten zu gewinnen, sollten alle Patienten in die deutsche Kohortenstudie aufgenommen werden (Telefon/Kontakt siehe oben).

Welche HAART wann?

Bei bereits laufender, suffizienter HAART sollte diese während der Chemotherapie möglichst beibehalten werden. Je nach Resistenzlage ist allerdings zu überlegen, ob nicht AZT (Myelotoxizität!) und D4T/DDI (Polyneuropathie, insbesondere bei Kombination mit Vincristin!) ersetzt werden können. Bei therapienaiven Patienten kann während der ersten ein oder zwei CHOP-Zyklen noch mit HAART gewartet werden. Manche Behandler warten aus Sorge um Interaktionen und kumulative Toxizitäten lieber das Ende der Chemotherapie ab (Little 2003). Nach unserer Meinung ist dies nicht notwendig. Die Wahl der antiretroviralen Substanzen ist allerdings nicht einfach. D4T/DDI und AZT sollten aus Toxizitätsgründen (s. o.) vermieden werden. Die Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion (Krankheitsgefühl! Fieber!) kann unter laufender Chemotherapie differentialdiagnostische Probleme bereiten, bei Tenofovir sollte die Niere sehr sorgfältig überwacht werden. Über die möglichen Interaktionen von PIs und NNRTIs mit Cyclophosphamid und anderen Zytostatika ist nur wenig bekannt. Zumindest bei Doxorubicin scheinen sie sich allerdings in Grenzen zu halten (Toffoli 2004).

Bei therapienaiven Patienten ohne Hinweise auf Resistenzen und renale Vorschäden favorisieren wir eine Kombination aus Tenofovir, 3TC/FTC und einem NNRTI. Diese wird recht gut vertragen und hat eine niedrige Pillenzahl und ein geringes Interaktionsrisiko. Sofern ein geboostertes PI-Regime favorisiert wird, sollten die PI-Spiegel regelmäßig bestimmt werden.

Besondere Entitäten

Burkitt- oder Burkitt-like-Lymphome: Die besonders hohe Proliferationskinetik bzw. Aggressivität der Burkitt-Lymphome ist auch bei HIV-negativen Patienten ein Problem. Hier reicht CHOP nicht aus (Trümper 2001). Obwohl unklar ist, ob sich diese Erfahrungen auf HIV-Patienten mit Burkitt-Lymphomen übertragen lassen, sind viele Kliniken dazu übergegangen, diese Patienten intensiver zu behandeln. Meist wird ein modifiziertes, dosisadaptiertes Protokoll der Deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL) zur Behandlung von Burkitt-NHL/B-ALL (B-ALL-Protokoll) eingesetzt. Dieses besteht aus einer Vorphase mit Cyclophosphamid und Dexamethason, gefolgt von jeweils dreimaliger Gabe des Blocks A (MTX, Vincristin, Ifosfamid, Teniposid, Ara-C, intrathekale Gabe von MTX, Dexamethason und Ara-C) und des Blocks B (MTX, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin). Vorläufige Daten zeigen eine bessere Ansprechrate als durch CHOP (Hoffmann

2006) und vergleichbare Raten wie bei HIV-negativen Patienten (Oriol 2003). Allerdings handelt es sich bei dem B-ALL-Protokoll um eine sehr intensive Chemotherapie, die nicht ambulant verabreicht werden kann. Eine mehrtägige stationäre Aufnahme mit einer konsequenten, engmaschigen Überwachung der Patienten ist notwendig. Zentren ohne Erfahrung mit dem B-ALL-Protokoll sollten es auch bei HIV-Patienten nicht anwenden.

Neben dem B-ALL-Protokoll ist noch von anderen intensiven Therapien berichtet worden, die in Deutschland allerdings kaum angewendet werden (Cortes 2002, Wang 2003). Wesentliches Problem der meisten Studien ist, dass eine Kontrollgruppe fehlt. Eine randomisierte Studie gibt es nicht. Allerdings mehren sich die Hinweise, dass konventionell behandelte Patienten mit Burkitt-Lymphom auch im HAART-Zeitalter eine schlechte Prognose haben (Conti 2000, Lim 2005, Spina 2005). Obgleich dies nicht von allen Arbeitsgruppen bestätigt wurde (Bower 2005), sollte daher bei jedem Patienten mit Burkitt-Lymphom eine intensive Therapie erwogen werden. Ein schlechter Immunstatus und sogar eine gleichzeitig bestehende opportunistische Infektion muss dabei nicht unbedingt ein Hindernis sein (Lehmann 2005).

Plasmablastische Lymphome: Sind eine relativ neue Entität bei HIV-Patienten. Plasmablastische Lymphome gehören wahrscheinlich zu den diffus großzelligen NHL, haben jedoch einen ganz eigenen Immunphänotyp, der meist einer Postkeimzentrumszelle entspricht – Marker für das B-Zell-Antigen CD20 sind negativ, der Plasmazell-reaktive Antikörper VS38c und auch CD138 sind hingegen positiv (Brown 1998, Teruya-Feldstein 2004). Die Mundhöhle gilt als Prädilektionsstelle (Gaidano 2002), allerdings kommen auch extraorale Manifestationen vor (Chetty 2003). Es besteht eine enge Assoziation mit einer HHV-8-Infektion. Plasmablastische Lymphome haben wie die Burkitt-Lymphome eine sehr hohe Proliferationsrate und wachsen hochaggressiv. Neuere Daten zeigen, dass sich die früher sehr schlechte Prognose durch HAART deutlich gebessert hat (Teruya-Feldstein 2004, Lester 2004). Wir konnten in einer Arbeit an 89 NHL zeigen, dass ein Postkeimzentrumsprofil, wie es sich bei den plasmablastischen Lymphomen häufig findet, unabhängig mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (Hoffmann 2005). Nach unserer Meinung sollten die Patienten daher eine intensivere Therapie als CHOP erhalten.

Primary-Effusion-Lymphome (PEL): Ebenfalls ein therapeutisches Problem ist die relativ seltene Entität der so genannten Primary-Effusion-Lymphome, auch Body-Cavity-Lymphome genannt (Carbone 1997+2000). Diese Lymphome sind oft histologisch nur sehr schwer zu diagnostizieren. Eine sichtbare Tumormasse fehlt meistens, so dass die malignen Zellen nur in Körperhöhlen wie Pleura- oder Perikard-Spalt oder peritoneal zu finden sind. Histologisch bestehen Ähnlichkeiten mit immunoblastischen und anaplastischen Zellen mit einem Non-B-Non-T-Phänotyp. Jeder Pleura- oder Perikarderguss eines HIV-Patienten, in dem sich maligne Zellen finden, ist verdächtig auf ein PEL. Dem beteiligten Pathologen sollte der Verdacht auf ein PEL unbedingt mitgeteilt werden. Charakteristisch ist die enge Assoziation mit dem Herpesvirus HHV-8, das in den Zellen nachweisbar ist und für ein relativ typisches Genexpressionsprofil sorgt (Simonelli 2005, Fan 2005). Neuerdings wurde über eine solitäre Variante berichtet, die weder morphologisch noch

immunphänotypisch von den klassischen PEL-Typen unterscheidbar ist (Chadburn 2004).

Das Ansprechen auf CHOP ist meist schlecht und die Prognose im Vergleich zu centroblastischen NHL ungünstig (Simonelli 2003). Therapien mit Foscavir oder Cidofovir sind experimentell. Fallbeispiele mit Vollremission unter alleiniger HAART wurden beschrieben (Boulanger 2001, Hocqueloux 2001). Wir haben allerdings zwei PEL-Patienten gesehen, die auch trotz HAART und CHOP nach nur wenigen Monaten im Progress verstarben. Kürzlich wurde über eine kombinierte Chemotherapie mit Hochdosis-Methotrexat berichtet, mit der immerhin bei 3/7 Patienten eine offensichtlich dauerhafte Vollremission erzielt werden konnte – angesichts der sonst schlechten Prognose ein beachtliches Ergebnis und ein Ansatz, der weiter verfolgt werden sollte (Boulanger 2003). Andererseits gibt es Berichte, in denen auch intensive Therapien erfolglos waren (Waddington 2004).

Rezidivtherapie, Stammzelltransplantation

Derzeit können keine allgemeinen Empfehlungen zur Rezidivtherapie bei NHL gegeben werden. Die Prognose bei rezidiviertem NHL ist insgesamt schlecht. Eine Arbeitsgruppe aus den USA berichtete über recht gute Erfahrungen mit dem ESHAP-Protokoll (Etoposid, Methylprednisolon, Ara-C, und Cisplatin) – das vielfach verwendete DHAP-Regime scheint hingegen wirkungslos zu sein (Bi 2001). Salvage-Monotherapien mit Mitoguazon oder liposomalen Daunorubicin sind zwar gut verträglich, aber rein palliativ (Levine 1997, Tulpule 2001).

Geprüft werden sollte immer, ob Patienten mit einem Lymphom-Rezidiv prinzipiell für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) in Frage kommen. Bei der SCT kann die Chemotherapie durch eine vorherige Gewinnung von pluripotenten Stammzellen (eigene Zellen: autolog; fremde: allogen) in ihrer Intensität deutlich erhöht werden. Im Anschluss an die myeloablative Chemotherapie werden den Patienten die Stammzellen reinfundiert. Weltweit sind bislang weit über 70 Fälle beschrieben worden (Gabarre 2000+2004, Re 2003, Krishnan 2005, Serrano 2005), darunter sogar einige allogene SCT (Kang 2002). In Deutschland gibt es mit ASCT inzwischen bei etwa 5-10 HIV-Patienten Erfahrungen, wir haben kürzlich den ersten Fall publiziert (Hoffmann 2006). Das entscheidende Problem ist derzeit vor allem noch ein logistisches, nämlich die aufwändige Aufbewahrung der Stammzellen, an die strenge Sicherheitsanforderungen gestellt werden. Eine Aufbewahrung potentiell infektiösen HIV-Materials zusammen mit den Stammzellen nicht infizierter Patienten in den üblichen Kühl-Tanks ist nicht erlaubt – ein (teurer) Extra-Tank wird benötigt. Deswegen sind in Deutschland nur sehr wenige Zentren imstande, HIV-infizierte Patienten zu transplantieren, wie zum Beispiel die Universität Kiel oder das Allgemeine Krankenhaus St. Georg (Vermittlung von Patienten via hiv.net oder Tel 0174 8666007 jederzeit möglich!).

Literatur

1. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to HAART. AIDS 2001, 15:1483-91. http://amedeo.com/lit.php?id=11504980
2. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of HAART. Blood 2001, 98:2339-44. http://amedeo.com/lit.php?id=11588028
3. Bi J, Espina BM, Tulpule A, Boswell W, Levine AM. High-dose cytosine-arabinoside and cisplatin regimens as salvage therapy for refractory or relapsed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. J AIDS 2001, 28:416-21. http://amedeo.com/lit.php?id=11744828
4. Bonnet F, Lewden C, May T, et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. Cancer 2004, 101:317-24. http://amedeo.com/lit.php?id=15241829

5. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2006, 24:4123-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16896005
6. Boulanger E, Agbalika F, Maarek O, et al. A clinical, molecular and cytogenetic study of 12 cases of human herpesvirus 8 associated primary effusion lymphoma in HIV-infected patients. Hematol J 2001, 2:172-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11920242
7. Boulanger E, Daniel MT, Agbalika F, Oksenhendler E. Combined chemotherapy including high-dose methotrexate in KSHV/HHV8-associated primary effusion lymphoma. Am J Hematol 2003, 73: 143-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12827649
8. Brown RS, Campbell C, Lishman SC, et al. Plasmablastic lymphoma: a new subcategory of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma. Clin Oncol 1998, 10:327-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9848336
9. Carbone A, Cilia AM, Gloghini A, et al. Primary effusion lymphoma cell lines harbouring human herpesvirus type-8. Leuk Lymphoma 2000, 36:447-56.
10. Carbone A, Gaidano G. HHV-8-positive body-cavity-based lymphoma: a novel lymphoma entity. Br J Haematol 1997, 97: 515-522.
11. Chadburn A, Hyjek E, Mathew S, et al. KSHV-positive solid lymphomas represent an extra-cavitary variant of primary effusion lymphoma. Am J Surg Pathol 2004, 28:1401-16. http://amedeo.com/lit.php?id=15489644
12. Chetty R, Hlatswayo N, Muc R, et al. Plasmablastic lymphoma in HIV+ patients: an expanding spectrum. Histopathology 2003, 42:605-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12786898
13. Chow KU, Mitrou PS, Geduldig K, Helm EB, Hoelzer D, Brodt HR. Changing incidence and survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas in the era of HAART. Leuk Lymphoma 2001, 41:105-116. http://amedeo.com/lit.php?id=11342362
14. Cioc AM, Allen C, Kalmar JR, et al. Oral plasmablastic lymphomas in AIDS patients are associated with human herpesvirus 8. Am J Surg Pathol 2004, 28:41-6. http://amedeo.com/lit.php?id=14707862
15. Clarke CA, Glaser SL. Epidemiologic trends in HIV-associated lymphomas. Curr Opin Oncol 2001, 13:354-359. http://amedeo.com/lit.php?id=11932904
16. Conti S, Masocco M, Pezzotti P, et al. Differential impact of combined antiretroviral therapy on the survival of italian patients with specific AIDS-defining illnesses. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25:451-458. http://amedeo.com/lit.php?id=11141245
17. Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with AIDS-related Burkitt lymphoma/leukemia. Cancer 2002, 94:1492-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11920506
18. Costello RT, Zerazhi H, Charbonnier A, et al. Intensive sequential chemotherapy with hematopoietic growth factor support for non-Hodgkin lymphoma in patients infected with the human immunodeficiency virus. Cancer 2004, 100:667-76. http://amedeo.com/lit.php?id=14770420
19. Fan W, Bubman D, Chadburn A, et al. Distinct subsets of primary effusion lymphoma can be identified based on their cellular gene expression profile and viral association. J Virol 2005, 79:1244-51. http://amedeo.com/lit.php?id=15613351
20. Gabarre J, Azar N, Autran B, Katlama C, Leblond V. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. Lancet 2000, 355:1071-2. http://amedeo.com/lit.php?id=10744095
21. Gabarre J, Marcelin AG, Azar N, et al. High-dose therapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma: results and impact on HIV disease. Haematologica 2004, 89:1100-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15377471
22. Gaidano G, Cerri M, Capello D, et al. Molecular histogenesis of plasmablastic lymphoma of the oral cavity. Br J Haematol 2002,; 119: 622-628. http://amedeo.com/lit.php?id=12437635
23. Goedert JJ. The epidemiology of AIDS malignancies. Semin Oncol 2000, 27:390-401. http://amedeo.com/lit.php?id=10950365
24. Hocqueloux L, Agbalika F, Oksenhendler E, Molina JM. Long-term remission of an AIDS-related primary effusion lymphoma with antiviral therapy. AIDS 2001, 15:280-2.
25. Hoffmann C, Repp R, Schoch R, et al. Successful autologous stem cell transplantation in a severely immunocompromised patient with relapsed AIDS-related B-cell Lymphoma. Eur J Med Res 2006, 11:73-6. http://amedeo.com/lit.php?id=16504964
26. Hoffmann C, Tiemann M, Schrader C, et al. AIDS-related B-cell lymphoma (ARL): correlation of prognosis with differentiation profiles assessed by immunophenotyping. Blood 2005, 106:1762-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15905193
27. Hoffmann C, Wolf E, Wyen C, et al. AIDS-associated Burkitt or Burkitt-like lymphoma: short intensive polychemotherapy is feasible and effective.Leuk Lymphoma 2006, 47:1872-80. http://amedeo.com/lit.php?id=17065000
28. Hoffmann C, Wolf E, Fatkenheuer G, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. AIDS 2003, 17:1521-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12824790
29. Kang EM, de Witte M, Malech H, et al. Nonmyeloablative conditioning followed by transplantation of genetically modified HLA-matched peripheral blood progenitor cells for hematologic malignancies in patients with AIDS. Blood 2002, 99:698-701. http://amedeo.com/lit.php?id=11781257
30. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS-malignancies consortium trial 010. Blood 2005, 106:1538-43. http://amedeo.com/lit.php?id=15914552
31. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with HIV infection. N Engl J Med 1997, 336:1641-8. http://www. amedeo.com/lit.php?id=9171066
32. Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of HAART. Blood 2001, 98: 3406-3412. http://amedeo.com/lit.php?id=11719381
33. Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high risk HIV-associated lymphomas. Blood 2005, 105:874-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15388574
34. Lehmann C, Wyen C, Hoffmann C, Fatkenheuer G. Successful administration of aggressive chemotherapy concomitant to tuberculostatic and highly active antiretroviral therapy in a patient with AIDS-related Burkitt's lymphoma. HIV Med 2005, 6:51-3.
35. Lester R, Li C, Galbraith P, et al. Improved outcome of human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma of the oral cavity in the era of HAART: a report of two cases. Leuk Lymphoma 2004, 45:1881-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15223650
36. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. Blood 2000, 96: 4084-4090. http://amedeo.com/lit.php?id=11110677
37. Levine AM, Tulpule A, Espina B, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response. J Clin Oncol 2004; 22:2662-70. http://amedeo.com/lit.php?id=15226333
38. Levine AM, Tulpule A, Tessman D, et al. Mitoguazone therapy in patients with refractory or relapsed AIDS-related lymphoma: results from a multicenter phase II trial. J Clin Oncol 1997;15:1094-103. http://amedeo.com/lit.php?id=9060550
39. Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical aspects. Semin Oncol 2000, 27:442-53. http://amedeo.com/lit.php?id=10950371
40. Lim ST, Karim R, Nathwani BN, AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. J Clin Oncol 2005, 23:4430-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15883411
41. Lim ST, Karim R, Tulpule A, Nathwani BN, Levine AM. Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy. J Clin Oncol 2005, 23:8477-82. http://amedeo.com/lit.php?id=16230675
42. Little RF, Gutierrez M, Jaffe ES, et al. HIV-Associated non-Hodgkin lymphoma: incidence, presentation, and prognosis. JAMA 2001, 285:1880-1885. http://amedeo.com/lit.php?id=11308402

43. Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of AIDS-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. Blood 2003, 101:4653-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12609827

44. Matthews GV, Bower M, Mandalia S, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the introduction of HAART. Blood 2000, 96:2730-2734. http://amedeo.com/lit.php?id=11023505

45. Miles SA, McGratten M. Persistent panhypogammaglobulinemia after CHOP-Rituximab for HIV-related lymphoma. JCO 2005;23:247-8.

46. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-1998: the Eurosida study. Lancet 2000, 356:291-296. http://amedeo.com/lit.php?id=11071184

47. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Improved outcome of AIDS-related lymphoma in patients with virologic response to highly active antiretroviral therapy. J AIDS 2003, 32: 347-8.

48. Oriol A, Ribera JM, Esteve J, et al. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. Haematologica 2003, 88:445-53. http://amedeo.com/lit.php?id=12681972

49. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. Blood 2004, 104:634-41. http://amedeo.com/lit.php?id=15016643

50. Porcu P, Caligiuri MA. AIDS-related lymphomas: future directions. Sem Oncology 2000, 4:454-62. http://amedeo.com/lit.php?id=10950372

51. Powles T, Imami N, Nelson M, Gazzard BG, Bower M. Effects of combination chemotherapy and HAART on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. AIDS 2002, 16:531-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11872995

52. Ratner L, Lee J, Tang S et al. Chemotherapy for HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with HAART. J Clin Oncol 2001, 19: 2171-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11304769

53. Re A, Cattaneo C, Michieli M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving HAART. JCO 2003, 21:4423-7. http://amedeo.com/lit.php?id=14581441

54. Serrano D, Carrion R, Balsalobre P, et al. HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. Exp Hematol 2005, 33:487-94. http://amedeo.com/lit.php?id=15781340

55. Simonelli C, Spina M, Cinelli R, et al. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. J Clin Oncol 2003, 21:3948-54. http://amedeo.com/lit.php?id=14581418

56. Simonelli C, Tedeschi R, Gloghini A, et al. Characterization of immunologic and virological parameters in HIV-infected patients with primary effusion lymphoma during antiblastic therapy and highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2005, 40:1022-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15824995

57. Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). J Clin Oncol 2004, 22:1491-500. http://amedeo.com/lit.php?id=15084622

58. Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide (R-CDE) in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: pooled results from three phase II trials. Blood 2005, 105:1891-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15550484

59. Spina M, Simonelli C, Talamini R, Tirelli U. Patients with HIV with Burkitt's lymphoma have a worse outcome than those with diffuse large-cell lymphoma also in the highly active antiretroviral therapy era. J Clin Oncol 2005, 23:8132-3.

60. Stebbing J, Gazzard B, Mandalia S, et al. Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2004, 22:2177-83. http://amedeo.com/lit.php?id=15169806

61. Stebbing J, Mandalia S, Palmieri C, Nelson M, Gazzard B, Bower M. Burkitt's lymphoma and previous AIDS-defining illnesses are not prognostic factors in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005, 23:8538-40.

62. Teruya-Feldstein J, Chiao E, Filippa DA, et al. CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogenous spectrum in both HIV-positive and -negative patients. Ann Oncol 2004, 15:1673-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15520070

63. Thiessard F, Morlat P, Marimoutou C et al. Prognostic factors after non-Hodgkin lymphoma in patients infected with the HIV: Aquitaine cohort, France, 1986-1997. Cancer 2000, 88:1696-1702. http://amedeo.com/lit.php?id=10738229

64. Toffoli G, Corona G, Cattarossi G, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2004, 15:1805-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15550586

65. Trümper L, Möller P, Neubauer A. Non-Hodgkin-Lymphome. Lehrbuch der Klinischen Onkologie (Hrsg. Hiddemann W, Bartram C, Huber H), Springer Verlag.

66. Tulpule A, Rarick MU, Kolitz J, et al. Liposomal daunorubicin in the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2001;12:457-62. http://amedeo.com/lit.php?id=11398876

67. Vaccher E, Spina M, Talamini R, et al. improvement of systemic human immunodeficiency virus-related non-hodgkin lymphoma outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2003, 37: 1556-1564. http://amedeo.com/lit.php?id=14614680

68. Vilchez RA, Jorgensen JL, Kroll MH. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. Blood 2002, 99: 4250-1.

69. Voog E, Morschhauser F, Solal-Celigny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. N Engl J Med 2003, 348:2691-4.

70. Waddington TW, Aboulafia DM. Failure to eradicate AIDS-associated primary effusion lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell reinfusion: case report and literature review. AIDS Patient Care STDS 2004, 18:67-73. http://amedeo.com/lit.php?id=15006181

71. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for HIV-associated Burkitt lymphoma. Cancer 2003, 98: 1196-205. http://amedeo.com/lit.php?id=12973843

72. Ziegler JL, Drew WL, Miner RC, et al. Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men. Lancet 1982, 2:631-3. http://amedeo.com/lit.php?id=6125777

Primäre ZNS Lymphome

Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL) sind eine späte Komplikation der HIV-Infektion und traten früher bei bis zu 10 % der AIDS-Patienten auf. Verglichen mit systemischen Lymphomen ist die Inzidenz der PZNSL in den letzten Jahren ganz erheblich zurückgegangen. PZNSL sind in fast 100 % der Fälle EBV-assoziiert (Camilleri-Broet 1997) und histologisch meist diffus-großzellige Non-Hodgkin-Lymphome.

Die CD4-Zellen liegen bei Diagnose fast immer unter 50/µl. In der prä-HAART-Ära hatte das PZNSL unter den AIDS-definierenden Erkrankungen die schlechteste Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von unter drei Monaten (Fine 1993). In den letzten Jahren hat sich dieses düstere, oft von therapeutischem Nihilismus geprägte Bild gewandelt. Im HAART-Zeitalter sind Überlebenszeiten von mehreren Jahren und sogar Heilungen möglich geworden (Hoffmann 2001).

Klinik

Je nach Lokalisation und Größe bestehen unterschiedliche neurologische Störungen. Epileptische Anfälle können die Erstmanifestation sein. Persönlichkeitsveränderungen, Vigilanzstörungen, Kopfschmerzen und fokale Defizite wie Paresen sind ebenfalls häufig. Fieber fehlt dagegen meistens. Da die Patienten fast immer stark immunsupprimiert sind, können konstitutionelle Symptome mitunter den Blick auf das eigentliche Problem versperren.

Diagnostik

Ein cranielles CT oder (besser) MRT sollte zügig gemacht werden. Die meist singulären Herde nehmen Kontrastmittel auf, zeigen ein geringes bis mäßiges Ödem und sind oft nur wenig raumfordernd. Die wichtigste Differentialdiagnose ist die zerebrale Toxoplasmose. Ein solitärer Herd mit wenig Ödem spricht eher für ein PZNSL. Allerdings kommen oft auch 2-4 Läsionen vor, die meist relativ groß sind (über 2 cm im Durchmesser). Mehr als vier Läsionen eines PZNSL sind selten.

Neben einer aktuellen Toxoplasmose-Serologie, die, sofern sie negativ ist, eine Toxoplasmose eher unwahrscheinlich macht, sollte auch eine aktuelle CD4-Zellzahl vorliegen. Je besser der Immunstatus, umso unwahrscheinlicher wird das PZNSL. In unserer eigenen Kohorte hatten weniger als 20 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose mehr als 50 CD4-Zellen/µl. Oberhalb von 100 CD4-Zellen/µl wird allerdings auch eine zerebrale Toxoplasmose unwahrscheinlich.

Neben der körperlichen Untersuchung sollte mit einem diagnostischen Mindestprogramm (Röntgen-Thorax und Abdomen-Sonografie) geklärt werden, ob es sich um einen sekundären ZNS-Befall eines systemischen Lymphoms handelt. Dazu sollte immer auch eine Funduskopie zum Ausschluss einer okulären Beteiligung (bis zu 20 %) gehören.

Neben der zerebralen Toxoplasmose kommen differentialdiagnostisch u. a. Abszesse, Glioblastome und zerebrale Metastasen solider Tumoren in Betracht. Bei fehlendem Hirndruck ist eine Liquorpunktion sinnvoll, um maligne Zellen nachzuweisen. Mit einer positiven EBV-PCR im Liquor lässt sich zudem der PZNSL-Verdacht erhärten. In einem solchen Fall ist allerdings auch an eine zerebrale lymphomatoide Granulomatose zu denken, die MRT-morphologisch ein vielschichtiges Bild bietet (Wyen 2006, Patsalides 2006).

In den meisten Fällen ist zunächst eine probatorische Toxoplasmose-Therapie gerechtfertigt, möglichst ohne Steroide. Schlägt diese fehl, spricht dies für ein PZNSL. In solchen Fällen kann auf eine stereotaktische Hirnbiopsie zur Sicherung der Diagnose nicht verzichtet werden. Diese ist allerdings nur sinnvoll, wenn nicht zuvor Steroide gegeben wurden – bereits geringe Steroiddosen machen eine histopathologische Diagnose unmöglich.

Therapie

Die Schädelbestrahlung war viele Jahre die einzige Option für Patienten mit PZNSL, unabhängig vom HIV-Status. Bei HIV-negativen Patienten werden mit der Kombination aus Strahlentherapie und Steroiden gewöhnlich Remissionen von 12-18 Monaten Dauer erzielt. Bei HIV-Patienten der prä-HAART-Ära wurde das Überleben durch die Radiatio lediglich von 0.9 auf 3.0 Monate verlängert (Fine 1993). Überlebenszeiten von mehr als einem Jahr waren Raritäten.

Bei HIV-negativen Patienten wurde in den letzten Jahren die Prognose durch die Kombination von Methotrexat-basierten (MTX) Chemotherapien und Bestrahlung verbessert. Kleinere Studien wiesen darauf hin, dass die alleinige Hochdosis-MTX-Therapie wirksam ist und einen Aufschub der Radiatio bis zum Rezidiv ermöglicht (De Angelis 2001). Ob sich das auf HIV-Patienten übertragen lässt, ist unklar. Zudem ist die Inzidenz des HIV-assoziierten PZNSL inzwischen so stark rückläufig, dass auf absehbare Zeit keine prospektiven Studien zu erwarten sind. Eine eindeutige Therapieempfehlung kann daher nicht gegeben werden.

Bei HIV-Patienten wird von einigen Behandlern noch immer die alleinige Schädelbestrahlung (fraktioniert, 40 Gy Gesamtdosis) favorisiert. Nach unserer Erfahrung ist jedoch ein Therapieversuch mit MTX intravenös (3 g/m^2 alle 14 Tage mit Leucovorin rescue) gerechtfertigt – um mögliche neurologische Strahlenschäden zu vermeiden. Eine kleine Studie an HIV-Patienten hat gezeigt, dass dieser Ansatz praktikabel ist (Jacomet 1997).

Entscheidend ist letztlich jedoch immer – unabhängig von der spezifischen Therapie – eine möglichst maximale Immunrekonstitution. Unter HAART sind Überlebenszeiten von mehreren Jahren realistisch geworden. Sogar Vollremissionen unter alleiniger HAART wurden beschrieben (McGowan 1998, Corales 2000). In unserer eigenen Kohorte von 29 Patienten mit histologisch gesichertem PZNSL lebten alle vier Patienten, die einen CD4-Zellanstieg hatten, länger als 18 Monate. Drei von vier Patienten erreichten eine komplette Remission. Ein Patient lebt inzwischen über sechs Jahre ohne Anhalt für ein Rezidiv (Hoffmann 2001). In der multivariaten Analyse erwies sich neben der Schädel-Radiatio die Gabe von HAART als einziger Faktor, der mit längerem Überleben assoziiert war. Zwei der Patienten starben allerdings nach etwa drei Jahren an einem progressiven, neurologischen Syndrom, das wahrscheinlich in beiden Fällen auf die Spätfolgen der Radiatio zurückzuführen war. Angesichts der besseren Prognose der Patienten ist daher die Strahlen-Toxizität aus unserer Sicht mehr in Betracht zu ziehen als früher. In drei weiteren Studien aus Frankreich, den USA und Australien wurden inzwischen ebenfalls Überlebenszeiten von mehreren Jahren durch HAART beschrieben (Rigolet 2001, Skiest 2003, Newell 2004).

Alle Patienten mit PZNSL sollten deshalb mit HAART behandelt werden, um die maximal mögliche Immunrekonstitution zu erzielen. Bei nur noch bedingt möglicher Immunrekonstitution sollten evtl. zusätzlich immunmodulierende oder antivirale Therapien evaluiert werden. Die teilweise positiven Berichte zu Ganciclovir und Interleukin-2 (Raez 1999, Aboulafia 2002) oder Hydroxyurea (Slobod 2000) müssen jedoch mit Vorsicht beurteilt werden. „Zwischen den Zeilen“ dieser Publikationen, in denen entweder Einzelfälle oder kaum mehr als 2-4 Patienten beschrieben wurden, war fast immer HAART im Spiel.

Bei Hirndruckzeichen ist die rasche adjuvante Gabe von Steroiden (zum Beispiel Fortecortin® 3 x 8 mg/Tag, nach Rückbildung des Ödems rasch ausschleichen) indiziert, auch wenn die Diagnostik dadurch erschwert wird.

Literatur

1. Aboulafia DM. Interleukin-2, ganciclovir, and high-dose zidovudine for the treatment of AIDS-associated primary central nervous system lymphoma. Clin Infect Dis 2002, 34: 1660-2.
2. Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J, et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. Hum Pathol 1997, 28:367-74. http://amedeo.com/lit.php?id=9042803
3. Corales R, Taege A, Rehm S, Schmitt S. Regression of AIDS-related CNS Lymphoma with HAART. XIII International AIDS-Conference, Durban, South Africa, 2000, Abstract MoPpB1086.
4. DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphomas. Curr Treat Options Oncol. 2001, 2:309-18. http://amedeo.com/lit.php?id=12057111
5. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous lymphoma. Ann Intern Med 1993, 119:1093-1104. http://amedeo.com/lit.php?id=8239229
6. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. AIDS 2001, 15:2119-2127. http://amedeo.com/lit.php?id=11684931
7. Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, Farese VL, Monfort L, Rozenbaum W. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. AIDS 1997, 11:1725-30. http://amedeo.com/lit.php?id=9386807
8. Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical aspects. Semin Oncol 2000, 27:442-53. http://amedeo.com/lit.php?id=10950371
9. McGowan JP, Shah S. Long-term remission of AIDS-related PCNSL associated with HAART. AIDS 1998, 952-954.
10. Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, et al. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. Cancer 2004, 100:2627-36. http://amedeo.com/lit.php?id=15197806
11. Patsalides AD, Atac G, Hedge U, et al. Lymphomatoid granulomatosis: abnormalities of the brain at MR imaging. Radiology 2005, 237:265-73. http://amedeo.com/lit.php?id=16100084
12. Raez L, Cabral L, Cai JP, et al. Treatment of AIDS-related primary central nervous system lymphoma with zidovudine, ganciclovir, and interleukin 2. AIDS Res Hum Retroviruses 1999, 15:713-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10357467
13. Rigolet A, Bossi P, Caumes E, et al. Epidemiological features and incidence trends of primary cerebral lymphomas observed in 80 HIV-infected patients from 1983 to 1999. Pathol Biol (Paris) 2001, 49:572-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11642021
14. Skiest DJ, Crosby C. Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS atients with primary central nervous system lymphoma. AIDS 2003, 17:1787-93. http://amedeo.com/lit.php?id=12891064
15. Slobod KS, Taylor GH, Sandlund JT, Furth P, Helton KJ, Sixbey JW. Epstein-Barr virus-targeted therapy for AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. Lancet 2000, 356:1493-94.
16. Wyen C, Stenzel W, Hoffmann C, Lehmann C, Deckert M, Fatkenheuer G. Fatal cerebral lymphomatoid granulomatosis in an HIV-1-infected patient. J Infect. 2006 Dec 11. http://amedeo.com/lit.php?id=17169433

Morbus Hodgkin (MH, Hodgkin's Disease)

Die MH-Inzidenz ist bei HIV-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung um etwa den Faktor 5-10 erhöht. Für bestimmte Subtypen wie dem lymphozytenarmen MH und dem Mischtyp liegt das relative Risiko vermutlich weitaus höher (Frisch 2001). Trotz dieses Umstandes und einer wachsenden Erkenntnis, dass zumindest diese Subtypen des HIV-MH eindeutig mit Immunschwäche assoziiert sind, zählt der HIV-MH bislang nicht zu den AIDS-definierenden Erkrankungen.

Durch HAART scheint die Inzidenz des MH nicht zu sinken. Im Gegenteil: Sie scheint sogar zu steigen (Biggar 2006, Engels 2006). Nach unserer Erfahrung sind es häufig Patienten mit gut supprimierter Viruslast und gutem Immunstatus, die einen MH entwickeln. Die Gründe dafür sind noch unklar.

Typisch für den HIV-MH sind ein bei Diagnose weit fortgeschrittenes Stadium, ein häufiger extranodaler Befall sowie ein Trend zu prognostisch ungünstigen Subtypen wie dem Mischtyp (Tirelli 1995, Rapezzi 2001, Thompson 2004). Ein mediastinaler Befall kommt seltener vor als bei HIV-negativen Patienten. Ein weiterer Unterschied zum HIV-negativen MH ist die Prädominanz Sternberg-Reed-zellreicher Fälle sowie die deutliche Assoziation mit einer EBV-Infektion, die bei 80-100 % liegt und als ein wesentlicher ätiologischer Faktor in der Entwicklung des HIV-MH gilt.

Im Vergleich zum HIV-negativen MH, der zu den am besten therapierbaren Tumoren überhaupt zählt, war die Prognose des HIV-MH in der prä-HAART-Ära schlecht, mit medianen Überlebenszeiten von nur 15-20 Monaten (Andrieu 1993, Errante 1999, Levine 2000, Tirelli 1995). Auch das Ansprechen auf Chemotherapien war mäßig. Die Raten für komplette Remissionen lagen zwischen 40-80 %, hämatologische und infektiöse Komplikationen waren häufig. Auch wenn vieles dafür spricht, dass sich dies analog zu den NHL im HAART-Zeitalter ändert, ist die Datenlage bislang dünn. In einer eigenen Kohorte mit 56 Patienten lag das mediane Überleben bei 40 Monaten. Bei Patienten mit suffizienter HAART war der Median noch nicht erreicht; die Zweijahres-Überlebensrate betrug immerhin 84 % (Hoffmann 2004). Auch andere Gruppen berichteten von einer besseren Prognose durch HAART (Ribera 2002, Gérard 2003).

Klinik

Eine B-Symptomatik liegt in der Mehrzahl der Fälle vor. Extranodale und fortgeschrittene Stadien sind fast die Regel. Die Lymphome sind derb, nicht oder schlecht verschieblich und indolent. Nicht immer gelingt so die Abgrenzung von einer HIV-Lymphadenopathie oder einer Lymphknoten-Tuberkulose.

Diagnostik

Ein Staging ist wie beim Non-Hodgkin-Lymphom erforderlich (siehe dort). Die Entfernung eines Lymphknotens ist dabei noch wichtiger als bei den NHL – mit einer alleinigen Punktion ist die Diagnose Morbus Hodgkin selten zu stellen. Lieber einmal eine richtige Diagnostik, als den Patienten halbherzig mit wiederholten Punktionen quälen und unnötig Zeit verlieren! Eine Exstirpation ist meist ambulant möglich. Wie bei den NHL sollte das Material möglichst an Referenzpathologen geschickt werden. Wegen des Einsatzes von Bleomycin sollte vor der ersten Chemotherapie immer die Lungenfunktion untersucht werden.

Therapie

Wie bei den HIV-negativen MH sollte sich die Therapie nach dem Ann-Arbor Stadium und nach möglichen Risikofaktoren wie extranodaler Befall, mehr als drei Lymphknotenareale oder großer Mediastinaltumor richten. Dabei wird nach limitierten (I-II ohne Risikofaktoren), intermediären (I-II mit Risikofaktoren) und fortgeschrittenen Stadien (III-IV) unterschieden. In limitierten und intermediären Stadien ist das ABVD-Schema (vier Doppelzyklen) mit anschließender Bestrahlung zu empfehlen. ABVD ist die Abkürzung für eine Polychemotherapie mit Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und DTIC (Dacarbazin). Die Gabe ist ambulant möglich.

Tabelle 4: ABVD-Regime (4 Doppel-Zyklen, Wiederholung an Tag 29)*

Adriamycin (= Doxorubicin)	Doxo-Cell®, Adriblastin®	25 mg/m^2 i.v. Tag 1 + 15
Bleomycin	Bleomycin Hexal®, Bleo-Cell®	10 mg/m^2 i.v. Tag 1 + 15
Vinblastin	Velbe®, Vinblastin Hexal®	6 mg/m^2 i.v. Tag 1 + 15
Dacarbazin (DTIC)	Detimedac®	375 mg/m^2 i.v. Tag 1 + 15

* ABVD-Schema. Wegen der starken Emetogenität von Dacarbazin sollten immer Antiemitika aus der Gruppe der 5HT3-Rezeptorblocker wie zum Beispiel Granisetron (Kevatril®) oder Ondansetron (Zofran®) eingesetzt werden.

Bei HIV-negativen Patienten in fortgeschrittenen Stadien (wie sie bei HIV-MH oft vorliegen) hat sich in den letzten Jahren das eskalierte BEACOPP-Regime der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe sowohl hinsichtlich der Ansprechraten als auch des Langzeitüberlebens als deutlich effektiver erwiesen. Allerdings ist das BEACOPP-Regime toxischer, und ob sich die positiven Ergebnisse auf den HIV-MH übertragen lassen, ist bisher unklar. BEACOPP scheint allerdings, wie erste Berichte und eigene Erfahrungen zeigen, praktikabel zu sein (Hartmann 2003). Für das Stanford V-Protokoll, für das es ebenfalls vielversprechende Berichte gab (Spina 2002), bestehen in Deutschland nur wenige Erfahrungen.

Es ist zu wünschen, dass die Patienten in einer prospektiven Studie behandelt werden. Derzeit existiert ein stadienadaptiertes Protokoll, für das die Ethikvoten fast aller Bundesländer vorliegen (Studienleitung: Dr. M. Hentrich, München, Vermittlung jederzeit via hiv.net möglich).

Literatur

1. Andrieu JM, Roithmann S, Tourani JM, et al. Hodgkin's disease during HIV-1 infection: the French registry experience. French Registry of HIV-associated Tumors. Ann Oncol 1993, 4:635-41. http://amedeo.com/lit.php?id=8240994
2. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. Blood 2006, 108:3786-91.
3. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. AIDS 2006, 20:1645-54. http://amedeo.com/lit.php?id=16868446
4. Errante D, Gabarre J, Ridolfo AL, et al. Hodgkin's disease in 35 patients with HIV infection: an experience with epirubicin, bleomycin, vinblastine and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF. Ann Oncol 1999, 10:189-95. http://amedeo.com/lit.php?id=10093688
5. Frisch M, Biggar R, et al. Association of Cancer with AIDS-related immunosuppression in Adults. JAMA 2001, 1736-1745. http://amedeo.com/lit.php?id=11277828
6. Gérard L, Galicier L, Boulanger E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2003;17:81-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12478072
7. Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, Franzen C, Sieber M, Wohrmann A, Diehl V. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. Ann Oncol 2003;14:1562-9. http://amedeo.com/lit.php?id=14504059
8. Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, et al. HIV-associated Hodgkin's Disease in the era of HAART – is there an improvement in survival? Abstract 504, DGHO München 2002.
9. Levine AM, Li P, Cheung T, et al. Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte-colony-stimulating factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin's disease: a prospective, multi-institutional AIDS clinical trials group study (ACTG 149). JAIDS 2000, 24:444-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11035615
10. Powles T, Bower M. HIV-associated Hodgkin's disease. Int J STD AIDS 2000, 11:492-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10990330
11. Rapezzi D, Ugolini D, Ferraris AM, Racchi O, Gaetani GF. Histological subtypes of Hodgkin's disease in the setting of HIV infection. Ann Hematol 2001, 80:340-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11475147
12. Re A, Casari S, Cattaneo C, et al. Hodgkin disease developing in patients infected by HIV results in clinical features and a prognosis similar to those in patients with HIV-related non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2001, 92:2739-45. http://amedeo.com/lit.php?id=11753946
13. Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, et al. Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in HIV- related Hodgkin's disease. AIDS 2002, 16: 1973-6.
14. Spina M, Gabarre J, Rossi G, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. Blood 2002, 100:1984-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12200356
15. Spina M, Vaccher E, Nasti G, Tirelli U. HIV-associated Hodgkin's disease. Semin Oncol 2000, 27:480-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10950375
16. Thompson LD, Fisher SI, Chu WS, Nelson A, Abbondanzo SL. HIV-associated Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 45 cases. Am J Clin Pathol. 2004, 121:727-38. http://amedeo.com/lit.php?id=15151213
17. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, et al. Hodgkin's disease and HIV infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. J Clin Oncol 1995, 13:1758-67. http://amedeo.com/lit.php?id=7541452

Multizentrischer Morbus Castleman (MCD)

Obwohl selten, ist der multizentrische Morbus Castleman (MCD) eine höchst problematische Erkrankung für die Betroffenen – nicht nur wegen der (bei HIV-Infektion) eher ungünstigen Prognose, sondern auch, weil oft weder Kliniker noch Pathologen diese Entität wirklich kennen. Die in Schüben schwer kranken Patienten durchleben nicht selten lange diagnostische Irrwege. Im Vergleich zu der benignen, lokalisierten Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, die von dem US-Pathologen Benjamin Castleman 1956 erstmals beschrieben wurde, ist der HIV-assoziierte MCD, obgleich weder Lymphom noch AIDS-definierend, eine lymphoproliferative Erkrankung mit malignem Charakter. In der prä-HAART-Ära lag die mediane Überlebenszeit bei nur 14 Monaten (Oksenhendler 1996).

Die Pathogenese des MCD ist nicht wirklich verstanden. Die Assoziation zu HHV-8 ist fast obligat, und rund die Hälfte der Patienten leidet an einem Kaposi-Sarkom. Eine Dysregulation des Zytokinmusters, möglicherweise durch virale Interleukine, scheint entscheidend zu sein. Vor allem IL-6 und IL-10 sind in enger Assoziation zur HHV-8-Viruslast erhöht (Oksenhendler 2000). Das Ausmaß der CD4-Zelldepletion variiert deutlich – wir haben Patienten mit normalem Immunstatus und niedriger Viruslast gesehen. Eine „Entartung“ zu malignen Lymphomen (oft HHV-8-assoziierte Subtypen wie Primary Effusion Lymphome) ist häufig. Von 60 MCD-Fällen entwickelten 14 Patienten nach einer medianen Beobachtungszeit von 20 Monaten ein malignes Lymphom (Oksenhendler 2002).

Klinik

Im Vordergrund stehen die oft eindrucksvollen Lymphknotenschwellungen, die palpatorisch weich (wie bei Tbc) bis steinhart (wie bei Lymphom) sein können. Hinzu kommt die fast immer vorhandene erhebliche B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme. Fast alle Patienten berichten über Schwäche und ein erhebliches Krankheitsgefühl. Die Milz ist immer massiv vergrößert. Eine Hepatomegalie (70 %), respiratorische Symptome (65 %), Ödemneigung bei Hypalbuminämie (55 %) sind ebenfalls in der Mehrzahl der Fälle zu finden.

Das Ausmaß der Symptome ist sehr variabel und fluktuiert mitunter erstaunlich. Typischerweise verläuft die Erkrankung in Schüben, die einige Tage bis Wochen anhalten und in denen die Patienten oft hoch fiebern und schwerkrank sind. Die Schübe werden von längeren, mitunter mehrmonatigen Perioden unterbrochen, in denen es den Patienten wieder relativ gut geht. Ohne jede Maßnahme können sich dabei die Lymphknoten vorübergehend zurückbilden. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung nimmt die Frequenz der Schübe zu.

Diagnostik

Sonografisch zeigt sich eine Hepatosplenomegalie. Im Labor fallen ein erhöhtes CRP, eine Hypergammaglobulinämie sowie die Hypalbuminämie ins Auge. Oft besteht eine deutliche Anämie (mitunter hämolytisch, oft im Rahmen einer Panzytopenie). Die Diagnose wird histologisch aus einem extirpierten Lymphknoten gestellt – vorausgesetzt, dass der Pathologe weiß, wie ein HIV-assoziierter multizentrischer Morbus Castleman aussieht. Die Keimzentren der Lymphknoten erscheinen zwiebelschalartig geschichtet und sind von Gefäßen durchzogen. Man

unterscheidet einen hyalin-vaskulären und einen plasmazellreichen Typ des Morbus Castleman. Kliniker sollten explizit auf den Verdacht eines MCD hinweisen. Möglicherweise werden einige Fälle nie korrekt diagnostiziert. Bei einem schubweisen Verlauf mit B-Symptomatik, Splenomegalie, hohen CRP und fluktuierenden Lymphknotenschwellungen darf man sich mit der pathologischen Diagnose einer HIV-assoziierten Lymphadenopathie auf keinen Fall zufrieden geben. HIV alleine macht niemals so krank wie ein MCD!

Therapie

Derzeit kann keine eindeutige Empfehlung für eine spezielle Therapie des MCD gegeben werden. Eine HAART sollte möglichst gegeben werden, obgleich sie leider auch nicht immer hilft (Dupin 1997, Lanzafame 2000, Aaron 2002, de Jong 2003, Sprinz 2004). Es sind sogar Fälle beschrieben worden, die erst unter HAART auftraten oder sich verschlimmerten, was zu der Vermutung führte, dass die inflammatorische Komponente des MCD durch die Immunrekonstitution sogar verstärkt wird (Zietz 1999). Neben HAART gibt es viele, sehr unterschiedliche Therapieansätze – was leider verdeutlicht, dass bislang keiner wirklich überzeugen konnte. Problematisch dabei die zahllosen Fallberichte, bei denen vermutlich ein positiver Publikations-Bias berücksichtigt werden muss. Andererseits muss bei einem HIV-Patienten mit MCD zügig etwas getan werden: der Verlauf kann höchst fulminant sein. Nach unserer Erfahrung eignet sich neben der Klinik vor allem das CRP als Verlaufsparameter, um den Erfolg einer MCD-Therapie zu überwachen.

Virustatika: wegen der HHV-8-Assoziation wurden einige antivirale Substanzen versucht, darunter auch zumindest bei einem Patienten mit Erfolg Ganciclovir (Casper 2004). Wir selbst haben bei zwei Patienten Besserungen unter Valganciclovir beobachtet. Dagegen blieben Foscarnet oder Cidofovir in anderen Fällen ohne Benefit (Coty 2003, Senanayake 2003, Berezne 2004).

Chemotherapien: gut verträgliche Substanzen wie Vincristin (2 mg i.v. als Bolus in 14-tägigen Abständen), Vinblastin oder orales Etoposid (täglich 50 mg) haben sich einigen Berichten zufolge und auch nach unserer Erfahrung als wirksam erwiesen (Scott 2001, Kotb 2006). Auch eine CHOP-Chemotherapie kann durchaus helfen, scheint aber die Überlebenszeit nicht signifikant zu verlängern.

Rituximab: dieser monoklonaler Antikörper gegen CD20-exprimierende Zellen, der auch bei B-Zell-Lymphomen eingesetzt wird (siehe oben), ist mit Erfolg bei einigen Patienten versucht worden (Corbellino 2001, Marcelin 2003, Casquero 2006). In einer französischen Studie erreichten immerhin 16 von 24 Patienten durch vier Kurse Rituximab eine komplette Remission nach einem Jahr (Gérard 2006). Das Gesamtüberleben lag nach einem Jahr bei 92 %, das krankheitsfreie Überleben immerhin bei 74 %. Der Wirkmechanismus ist nicht geklärt, liegt aber wahrscheinlich in dem Umstand, dass HHV-8 vorwiegend B-Zellen aus der Mantelzone des Lymphknotens infiziert. Diese B-Zellen werden durch Rituximab eliminiert. Beachtet werden sollte, dass ein begleitendes Kaposi-Sarkom unter Rituximab-Therapie progredient sein kann.

Andere Immuntherapien: Für Interferon gibt es positive wie negative Fallbeispiele (Coty 2003, Nord 2003). Aus Japan gibt es Daten von sieben HIV-negativen Patienten, die erfolgreich mit IL-6-Rezeptor-Antikörpern behandelt wurden (Nishimoto 2000). Ein neuer Ansatz ist Thalidomid, das die Zytokin-Dysregulation

bzw. die inflammatorische Komponente unterdrücken soll und für dessen Wirkung es Fallbeispiele gibt (Lee 2003, Jung 2004). Steroide haben beim MCD dagegen keinen Effekt.

Splenektomie: in schweren Fällen kann sie sinnvoll sein. Bei 40 Patienten lag das mediane Überleben der splenektomierten Patienten bei 28 versus 12 Monaten (Oksenhendler 2002). Einer US-Arbeitsgruppe zufolge besserte sich die Symptomatik bei 10/10 Patienten nach Splenektomie (Coty 2003). Worauf dies zurückzuführen ist, weiß man allerdings bislang nicht. Spekuliert wird über eine Drosselung der IL-6-Produktion und darüber, dass durch die Splenektomie ein großes HHV-8-Reservoir entfernt wird.

Literatur

1. Aaron L, Lidove O, Yousry C, Roudiere L, Dupont B, Viard JP. Human herpesvirus 8-positive castleman disease in HIV-infected patients: the impact of HAART. Clin Infect Dis 2002, 35:880-2. http://amedeo.com/lit.php?id=12228826
2. Berezne A, Agbalika F, Oksenhendler E. Failure of cidofovir in HIV-associated multicentric Castleman disease. Blood 2004, 103:4368-9.
3. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman's disease with ganciclovir treatment. Blood 2004, 103:1632-4. http://amedeo.com/lit.php?id=14615380
4. Casquero A, Barroso A, Fernandez Guerrero ML, Gorgolas M. Use of rituximab as a salvage therapy for HIV-associated multicentric Castleman disease. Ann Hematol 2006, 85:185-7. http://amedeo.com/lit.php?id=16341862
5. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling lymphoma. Cancer 1956, 9: 822-830.
6. Corbellino M, Bestetti G, Scalamogna C, et al. Long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castleman disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. Blood 2001;98:3473-5.
7. Coty PC, Astrow A, Gallinson D, et al. A single institution's experience treating castlemans disease in HIV positive patients. Abstract 2485, 39th ASCO 2003, Chicago, IL/USA
8. de Jong RB, Kluin PM, Rosati S, et al. Sustained high levels of serum HHV-8 DNA years before multicentric Castleman's disease despite full suppression of HIV with highly active antiretroviral therapy. AIDS 2003; 17:1407-8.
9. Dupin N, Krivine A, Calvez V, et al. No effect of protease inhibitor on clinical and virological evolution of Castleman's disease in an HIV-1-infected patient. AIDS 1997;11:1400-1.
10. Gérard L, Bérezné A, Galicier L, et al. Rituximab in Patients with HIV-associated Multicentric Castleman Disease (HIV-MCD). Castlema B-ANRS 117 Trial. Abstract 814, 13th CROI 2006, Denver.
11. Jung CP, Emmerich B, Goebel FD, Bogner JR. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. Am J Hematol 2004, 75:176-7.
12. Kotb R, Vincent I, Dulioust A, et al. Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castleman's disease. Eur J Haematol 2006, 76:269-71. http://amedeo.com/lit.php?id=16451402
13. Lanzafame M, Carretta G, Trevenzoli M, et al. Successful treatment of Castleman's disease with HAART in two HIV-infected patients. J Infect 2000, 40:90-1. http://amedeo.com/lit.php?id=10762119
14. Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. Am J Hematol 2003; 73: 48-53. http://amedeo.com/lit.php?id=12701121
15. Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman's disease. Blood 2003, 102:2786-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12842986
16. Marrache F, Larroche C, Memain N, et al. Prolonged remission of HIV-associated multicentric Castelman's disease with an anti-CD20 monoclonal antibody as primary therapy. AIDS 2003;17:1409-10.
17. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. Blood 2000;95:56-61. http://amedeo.com/lit.php?id=10607684
18. Nord JA, Karter D. Low dose interferon-alpha therapy for HIV-associated multicentric Castleman's disease. Int J STD AIDS 2003;14:61-2.
19. Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. Blood 2002, 99:2331-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11895764
20. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, et al. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric castleman disease in HIV-infected patients. Blood 2000, 96:2069-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10979949
21. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. AIDS 1996, 10:61-7. http://amedeo.com/lit.php?id=8924253
22. Scott D, Cabral L, Harrington WJ Jr. Treatment of HIV-associated multicentric Castleman's disease with oral etoposide. Am J Hematol 2001, 66:148-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11421297
23. Senanayake S, Kelly J, Lloyd A, et al. Multicentric Castleman's disease treated with antivirals and immunosuppressants. J Med Virol 2003; 71: 399-403. http://amedeo.com/p2.php?id=12966545
24. Sprinz E, Jeffman M, Liedke P, et al. Successful treatment of AIDS-related Castleman's disease following the administration of highly active antiretroviral therapy (HAART). Ann Oncol 2004, 15:356-8.
25. Zietz C, Bogner JR, Goebel FD, Lohrs U. An unusual cluster of cases of Castleman's disease during HAART for AIDS. N Engl J Med 1999, 340:1923-4.

15. Nicht-AIDS-definierende Malignome

Christian Hoffmann

HIV-Patienten haben ein erhöhtes Krebsrisiko. Dies gilt nicht nur für die drei AIDS-definierenden Tumore Kaposi-Sarkom, Non-Hodgkin-Lymphom und Zervixkarzinom. Auch bei einigen anderen Tumorarten ist eine erhöhte Inzidenz gegenüber der nicht infizierten Bevölkerung zu beobachten. Das Risiko für Nicht-AIDS-definierende Malignome ist für HIV-Patienten etwa 2-3-fach erhöht (Goedert 1998, Frisch 2001, Herida 2003).

Bei einigen Erkrankungen wie dem Morbus Hodgkin (siehe *Maligne Lymphome*, Seite 457) und dem Analkarzinom ist die erhöhte Inzidenz so offensichtlich, dass seit langem gefordert wird, sie als AIDS-definierende Erkrankungen einzustufen. So wird das relative Risiko für Analkarzinome auf 30-40 gegenüber der Normalbevölkerung geschätzt (Goedert 2000, Frisch 2001, Clifford 2005).

Maligne Erkrankungen sind ein signifikanter Mortalitätsfaktor bei HIV-Patienten. In Frankreich waren in 2000 rund 28 % aller HIV-Todesfälle auf Malignome zurückzuführen. Die Tumoren waren folgendermaßen verteilt:

Tabelle 1: Anteil maligner Erkrankungen an allen Todesfällen unter HIV-infizierten Patienten in Frankreich im Jahr 2000 (Bonnet 2004)

	Todesfälle insgesamt, n=964	Malignom-assoziierte Todesfälle, n=269
AIDS-definierend	15 % (149)	55 % (149)
Maligne Lymphome	11 % (105)	39 % (105)
Kaposi-Sarkome	4 % (40)	15 % (40)
Zervixkarzinome	0,5 % (5)	2 % (5)
Nicht-AIDS-definierend	13 % (120)	45 % (120)
Respiratorische Tumore	5 % (50)	19 % (50)
Hepatozelluläre Karzinome	2 % (19)	7 % (19)
Analkarzinome	1 % (6)	2 % (6)
Hämatologische Entitäten	2 % (17)	6 % (17)

Die Ursachen für das erhöhte Risiko vieler Malignome sind heterogen. In einer US-Datenbankanalyse von über 300.000 AIDS-Patienten (Frisch 2001) waren einige Malignome mit einer Immunschwäche assoziiert: das Hodgkin-Lymphom, Lungentumore, Peniskarzinom, Weichteil-Malignome, Hodenkarzinome und Lippenkarzinom. Allerdings erklärt die Immunschwäche nicht alles. Auch Lebensstil (Nikotinkonsum!) und Koinfektionen (HPV, HBV, HCV) spielen eine Rolle. Angesichts des steigenden Lebensalters der HIV-Patienten ist damit zu rechnen, dass die Inzidenz vieler Malignome zunehmen wird (Bedimo 2004).

Analkarzinom

Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) sind eine der am häufigsten sexuell übertragenen Virusinfektionen überhaupt. HPV gehören zur Familie der Papovaviridae und infizieren die Basalzellen der Epithelien von Haut und Schleimhaut. HIV-

Patienten haben ein 2-6-fach erhöhtes Risiko für anale HPV-Infektionen, und zwar unabhängig von Geschlecht, sexuellen Praktiken und Vorlieben (Caussy 1990, Palefsky 1998, Piketty 2003). Das Risiko für persistierende HPV-Infektionen liegt 7-fach höher und ist invers mit der CD4-Zellzahl korreliert (Piketty 2003). Mittlerweile sind fast 100 verschiedene HPV-Typen bekannt, etwa 20 davon sind mit Anal- oder Zervixkarzinomen assoziiert. HPV-16 und HPV-18 haben ein besonders hohes onkogenes Potential, bei ihnen besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für Analkarzinome.

Bei HIV-Patienten bestehen oft Koinfektionen mit mehreren Subtypen. In einer Untersuchung aus Bochum (Kreuter 2005) wurden bei 103 männlichen Patienten in 86 % eine anale HPV-Infektion gefunden, darunter vor allem mit den Typen HPV-16 (53 %) und HPV-18 (27 %), aber auch mit HPV-58 (22 %) und HPV-83 (22 %).

Die persistierende HPV-Infektion führt zunächst zu präkanzerösen Vorstufen, den analen intraepithelialen Neoplasien (AIN). AIN werden histologisch nach dem Grad der Dysplasie in Grad 1 (milde), Grad 2 (moderat) und Grad 3 (schwer) eingeteilt. Bei schweren AIN ist die gesamte Epidermis betroffen, das Risiko für ein Analkarzinom ist hoch. Obwohl eine Beziehung zum Ausmaß der Immunschwäche besteht (Melbye 1995), ist der Einfluss von HAART nicht eindeutig. In einigen Studien blieb die AIN-Prävalenz auch mit HAART hoch (Fox 2003, Gonzalez-Ruiz 2004, Palefsky 2005), in einer anderen war dagegen ein protektiver Effekt zu beobachten (Wilkin 2004).

Die Inzidenz von Analkarzinomen scheint zuzunehmen: In einer Studie aus San Francisco (Diamond 2005) stieg die Rate 1996-2000 gegenüber 1991-1995 um das Dreifache. Gegenüber der Normalbevölkerung war das Risiko für invasive Analkarzinome bei männlichen Patienten in der HAART-Ära um das 300-fache erhöht. Allerdings: Was in San Francisco gilt, ist nicht unbedingt auf Europa übertragbar. In einer britischen Kohorte fand sich keine signifikante Zunahme der Inzidenz, obgleich auch hier das relative Risiko für Analkarzinome gegenüber der Normalbevölkerung in der HAART-Ära fast bei 200 lag (Bower 2005).

Das häufigste Symptom bei Analkarzinomen sind rektale Blutungen. Ein Patient, der über Blut im Stuhl berichtet, muss zum Proktologen! Mit der vom Patienten oft geäußerten Verdachtsdiagnose Hämorrhoiden sollte man sich nicht zufrieden geben. Andere Symptome sind Brennen, Schmerzen beim Stuhlgang oder Pruritus. Ist bereits ein Analkarzinom entstanden, liegen histologisch meistens Plattenepithelkarzinome, seltener auch Übergangsepithelkarzinome vor. Bereits früh können Analkanal und Sphinkter infiltriert sein. Regionale Lymphknoten sind je nach Lokalisation des Analkarzinoms betroffen. Tiefsitzende Analkarzinome infiltrieren inguinal, mittlere pelvin, hochsitzende mesenterial. Fernmetastasen sind selten. Neben Proktoskopie und möglichst Endosonografie sollte dennoch immer ein CT-Abdomen und des Beckens gemacht werden.

Bei manifestem Analkarzinom wird bei kleinen Befunden von < 2 cm nach Möglichkeit kontinenzerhaltend operiert. Größere Läsionen werden mit kombinierter Radiochemotherapie (Mitomycin 10 mg/m^2 an Tag 1 und 29 und 5-FU 1000 mg/m^2 an Tag 1-5 und Tag 29-33, mit anschließender Radiatio bis 50 Gy fraktioniert) behandelt. Auch intensivere Therapien sind möglich (Blazy 2005). Zu beachten sind die Komplikationen, die unter einem solchen Regime auftreten können. Was schief gehen kann, geht schief: Wir haben einen Patienten erlebt, der erst ein schweres

Paravasat unter Mitomycin, dann einen Myokardinfarkt unter 5-FU und schließlich eine perforierende, kotige Strahlenkolitis entwickelte.

Immer sollten die Patienten in onkologischen Abteilungen mitbetreut werden. Nach Abschluss der Radiochemotherapie wird halbjährlich proktoskopiert. Obgleich ein positiver Effekt bislang nicht gesichert ist (Bower 2005), sollten HIV-Patienten mit Analkarzinom eine HAART bekommen.

Behandlung der Vorstufen, Vorsorge

Da in der Regel zwischen AIN und der Manifestation des Analkarzinoms mehrere Jahre vergehen, ist eine frühe Behandlung wichtig. Bei AIN 1 ist eine topische Therapie mit Imiquimod gerechtfertigt, AIN 2+3 sollten operativ (elektrokaustische Abtragung mittels Schlinge) oder mittels Laserablation entfernt werden. Kondylome sollten ebenfalls vom Proktologen beseitigt werden (u. a. Elektrokoagulation, Kryotherapie). Auch hier ist eine topische Therapie mit dem Immunmodulator Imiquimod (Aldara®-Creme) möglich, die Effekte sind bei HIV-infizierten Patienten allerdings häufig weniger eindrucksvoll als bei nicht infizierten Personen. Imiquimod wirkt nicht direkt antiviral, sondern wahrscheinlich über eine Zytokininduktion zytolytisch-destruierend. Wichtigste Nebenwirkung ist ein lokales Erythem (Erythem heisst Wirkung!), seltener sind Brennen und Pruritus. Zu schweren Hautreaktionen kommt es nur selten.

Für die Früherkennung des Analkarzinoms wird in Deutschland derzeit ein Vorsorgeprogramm aufgebaut (Kreuter 2005). Von einigen Experten wird inzwischen sogar gefordert, jährlich peri- und intraanale Abstriche zu machen. Allerdings scheint es derzeit noch zu früh, um eine Vorsorge generell für alle HIV-infizierten Patienten empfehlen zu können (Chiao 2006). Ob sich die Erfolge einer HPV-Vakzine, die sich beim Zervixkarzinom als hochprotektiv für intraepitheliale Neoplasien und persistierende HPV-Infektionen erwiesen hat (Harper 2006), ohne weiteres auf Analkarzinome übertragen lassen, ist ebenfalls noch unklar.

Hodentumore

Hodentumore sind die häufigste Krebsart bei Männern zwischen 20 und 35. Bei HIV-Patienten treten sie wahrscheinlich noch häufiger auf, und das relative Risiko ist im Vergleich zur alters-gematchten Allgemeinbevölkerung etwa um den Faktor 2-5 erhöht (Frisch 2001, Powles 2003). Die bislang größten Fallsammlungen berichten über 34 bzw. 35 Patienten, darunter 26 bzw. 16 Seminome und 18 bzw. 9 nichtseminomatöse Keimzelltumoren (Powles 2003, Fizazi 2001). Die medianen CD4-Zellen lagen bei Diagnose zwischen 300 und 350/µl, mit allerdings großer Spannbreite. Die Prognose war insgesamt sehr gut, in einer Matched-Pair-Studie war sie nicht schlechter als in HIV-negativen Kontrollen (Powles 2004). Auch andere Studien berichten von recht günstigen Verläufen (Fizazi 2001). HIV-Patienten sollten mit den Standardregimen behandelt werden, die auch für HIV-negative Patienten empfohlen werden. Diese bestehen je nach Histologie und Stadium aus Orchiektomie, Lymphknotenexstirpation bzw. Radiatio und/oder einer Platin-basierten Chemotherapie. Die Behandlung sollte ein onkologisch bewanderter Urologe in Zusammenarbeit mit einem HIV-Spezialisten vornehmen.

Bronchialkarzinome

Bei Männern ist das Bronchialkarzinom die häufigste zum Tode führende Krebsart, bei Frauen liegt es bereits an dritter Stelle. Bei HIV-infizierten Patienten scheint das Risiko im HAART-Zeitalter zu steigen.

Adenokarzinome sind häufiger als bei HIV-negativen Patienten (Tirelli 2000). In einer englischen Kohorte, in der das relative Risiko in der prä-HAART-Ära noch ungefähr auf dem Niveau der Normalbevölkerung lag, ist das relative Risiko in den letzten Jahren auf den Faktor 8 angestiegen (Bower 2003). In anderen Kohorten liegt das relative Risiko zwischen 3-10 (Engels 2006). In Frankreich waren Tumoren des Respirationstraktes immerhin an 5 % aller Todesfälle bei HIV-Patienten beteiligt (Bonnet 2004).

Die Gründe für den Anstieg der Inzidenz dürften relativ banal sein: Erstens leben HIV-Patienten länger und haben somit deutlich mehr Zeit, ein Bronchialkarzinom zu entwickeln, und zweitens rauchen HIV-Patienten mehr als nicht infizierte Menschen, in einigen Ambulanzen sind es 60-70 %. Man sollte sich mit den Patienten heute also durchaus auch über das Rauchen unterhalten: Time to quit – Möglichkeiten zur Entwöhnung gibt es genug (Niaura 2000). Ob es HIV-assoziierte Faktoren gibt, die neben dem Rauchen noch zu einem erhöhten Risiko beitragen, ist nicht klar (Engels 2006). Meist liegt kein schwerer Immundefekt vor.

Diagnostisch-therapeutisch gilt wie bei HIV-negativen Patienten, dass nur die Patienten eine Chance haben, deren Bronchialkarzinom früh erkannt wird. Die Symptome sind unspezifisch, und wenn sie auffallen, ist es meist zu spät. Bei HIV-Patienten wird die Diagnose nur selten rechtzeitig gestellt (Brock 2006).

Patienten in frühen Tumor-Stadien sollten möglichst in kurativer Intention operiert werden, Chemotherapien gewähren dagegen nur einen kurzen Aufschub um einige Monate. Die mediane Überlebenszeit lag in einigen Studien bei 4-7 Monaten (Spano 2004, Powles 2003, Tirelli 2000). Ob der ohnehin ungünstige Verlauf eines Bronchialkarzinoms bei begleitender HIV-Infektion noch schlechter ist, ist bislang nicht eindeutig geklärt (Brock 2006, Lavole 2006).

Sofern eine Chemotherapie indiziert ist, sollte bei einem HIV-Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) in sonst gutem Zustand eine Standardtherapie aus Cis- oder Carboplatin plus entweder einem Taxan (Paclitaxel), Gemcitabine oder Navelbine begonnen werden. Diese Kombinationen erzielen bei HIV-negativen Patienten mit NSCLC relativ ähnliche Ansprechraten. Bei HIV-Patienten gibt es keine Studien zu einer bestimmten Therapie. In der Second Line kommen auch neue Substanzen wie Pemetrexed oder Erlotinib, ein Inhibitor der EGFR-Tyrosinkinase in Betracht. HIV-Behandler sollten versuchen, den mitunter angesichts der begleitenden HIV-Infektion nihilistisch gestimmten Onkologen davon zu überzeugen, dass HIV in diesem Fall das geringste Problem ist. HIV ist für kein Medikament eine Kontraindikation. In Zeiten, in denen auch intensive Therapien anlässlich autologer Stammzelltransplantationen (bei AIDS-NHL) kein prinzipielles Problem mehr darstellen, sollte sich die Behandlung möglichst an den Empfehlungen für HIV-negative Patienten orientieren. Bei schlechtem Zustand des Patienten kann auch eine gut verträgliche Kombination aus Gemcitabine und Navelbine versucht werden, die zumindest bei einigen Patienten für kurze Zeit die Progression aufhält.

Literatur

1. Bedimo R, Chen RY, Accortt NA, et al. Trends in AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies among HIV-infected patients: 1989-2002. Clin Infect Dis 2004, 39:1380-4. http://amedeo.com/lit.php?id=15494916
2. Blazy A, Hennequin C, Gornet JM, Furco A, Gerard L, Lemann M, Maylin C. Anal carcinomas in HIV-positive patients: high-dose chemoradiotherapy is feasible in the era of highly active antiretroviral therapy. Dis Colon Rectum 2005, 48:1176-81. http://amedeo.com/lit.php?id=15906137
3. Bonnet F, Lewden C, May T, et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. Cancer 2004, 101:317-24. http://amedeo.com/lit.php?id=15241829
4. Bower M, Powles T, Nelson M, et al. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2003, 17:371-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12556691
5. Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, et al. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? J AIDS 2004, 37:1563-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15577408
6. Brock MV, Hooker CM, Engels EA, et al. Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer: implications for patient care. J AIDS 2006, 43:47-55. http://amedeo.com/lit.php?id=6936558
7. Caussy D, Goedert JJ, Palefsky J, et al. Interaction of human immunodeficiency and papilloma viruses: association with anal epithelial abnormality in homosexual men. Int J Cancer 1990, 46:214-219. http://amedeo.com/lit.php?id=2166710
8. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. Clin Infect Dis 2006, 43:223-33. http://amedeo.com/lit.php?id=16779751
9. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. J Natl Cancer Inst 2005, 97:425-32. http://amedeo.com/lit.php?id=15770006
10. Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Bringman D, Anton-Culver H. Increased incidence of squamous cell anal cancer among men with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. Sex Transm Dis 2005, 32:314-20. http://amedeo.com/lit.php?id=15849533
11. Engels EA, Brock MV, Chen J, et al. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. J Clin Oncol 2006, 24:1383-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16549832
12. Fizazi K, Amato RJ, Beuzeboc P, et al. Germ cell tumors in patients infected by the human immunodeficiency virus. Cancer 2001, 92:1460-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11745223
13. Fox P, Stebbing J, Portsmouth S, et al. Lack of response of anal intra-epithelial neoplasia to highly active antiretroviral therapy. AIDS 2003, 17:279-80.
14. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ; AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. JAMA 2001, 285:1736-45. http://amedeo.com/lit.php?id=11277828
15. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. Lancet 1998, 358:1833-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9652666
16. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. Semin Oncol. 2000, 27:390-401. http://amedeo.com/lit.php?id=10950365
17. Gonzalez-Ruiz C, Heartfield W, Briggs B, et al. Anorectal pathology in HIV/AIDS-infected patients has not been impacted by highly active antiretroviral therapy. Dis Colon Rectum 2004, 47:1483-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15486744
18. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006, 367:1247-55. http://amedeo.com/lit.php?id=16631880
19. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. J Clin Oncol 2003, 21:3447-53. http://amedeo.com/lit.php?id=12972519
20. Kreuter A, Brockmeyer NH, Hochdorfer B, et al. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. J Am Acad Dermatol 2005, 52:603-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15793509
21. Lavole A, Wislez M, Antoine M, et al. Lung cancer, a new challenge in the HIV-infected population. Lung Cancer 2006, 51:1-11. http://amedeo.com/lit.php?id=16300854
22. Melbye M, Cote TR, Kessler L, et al. High incidence of anal cancer among AIDS patients. Lancet 1994, 343:636-9. http://amedeo.com/lit.php?id=7906812
23. Niaura R, Shadel WG, Morrow K, et al. Human immunodeficiency virus infection, AIDS, and smoking cessation: the time is now. Clin Infect Dis 2000, 31: 808-12. http://amedeo.com/lit.php?id=11017836
24. Palefsky JM, Holly EA, Efirdc JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. AIDS 2005;19:1407-14. http://amedeo.com/lit.php?id=16103772
25. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. Anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men: prevalence and risk factors. JAIDS 1998, 17:320-326. http://amedeo.com/lit.php?id=9525432
26. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. Ann Intern Med 2003, 138:453-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12639077
27. Powles T, Bower M, Daugaard G, et al. Multicenter study of HIV-related germ cell tumors. J Clin Oncol 2003, 21:1922-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12743144
28. Powles T, Bower M, Shamash J, et al. Outcome of patients with HIV-related germ cell tumours: a case-control study. Br J Cancer 2004, 90:1526-30. http://amedeo.com/lit.php?id=15083180
29. Powles T, Thirwell C, Newsom-Davis T, et al. Does HIV adversely influence the outcome in advanced non-small-cell lung cancer in the era of HAART? Br J Cancer 2003, 89:457-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12888811
30. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. N Engl J Med. 2000, 342:792-800. http://amedeo.com/lit.php?id=10717015
31. Spano JP, Massiani MA, Bentata M, et al. Lung cancer in patients with HIV Infection and review of the literature. Med Oncol 2004, 21:109-15. http://amedeo.com/lit.php?id=15299182
32. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC Jr. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1997, 337:1343-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9358128
33. Tirelli U, Spina M, Sandri S, et al. Lung carcinoma in 36 patients with human immunodeficiency virus infection. The Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. Cancer 2000. 88:563-569. http://amedeo.com/lit.php?id=10649248
34. Wilkin TJ, Palmer S, Brudney KF, Chiasson MA, Wright TC. Anal intraepithelial neoplasia in heterosexual and homosexual HIV-positive men with access to antiretroviral therapy. J Infect Dis 2004, 190:1685-91. http://amedeo.com/lit.php?id=15478076

Teil 4

HIV-Medizin praktisch

16. Checkliste: Der neue HIV-Patient

Philip Aries und Bernhard Schaaf

Das Erstgespräch

sollte auf mehrere eng zusammenliegende Termine verteilt werden.

Was der Patient nachher wissen sollte

Wie das Virus krank macht (in groben Zügen)

Was der Unterschied zwischen HIV-infiziert und AIDS-krank ist

Die Bedeutung von CD4-Zellen und Viruslast

Wie man Dritte anstecken kann und wie nicht

Dass jetzt erst recht zusätzliche Geschlechtskrankheiten vermieden werden sollten, weil sie den Verlauf der HIV-Infektion verschlimmern können

Dass man sich auch ein zweites Mal mit einem anderen, pathogeneren oder resistenten HIV-Stamm infizieren kann

Wo die HIV-Therapie ansetzt und wie gut sie sein kann

Dass gesunde Ernährung und körperliches Training sinnvoll sind

Dass Rauchen das Risiko für viele Komplikationen erhöht

Wo man weitere Informationen erhält und welche Selbsthilfegruppen (→ AIDS-Hilfe) und Einrichtungen zur Unterstützung HIV-Infizierter bestehen

Welche weiteren Untersuchungen weshalb geplant sind

Was der Behandler nachher wissen sollte

Infektion und Risiko

Wann, wo und warum wurde der HIV-Test durchgeführt? Gab es vorher einen negativen Test? Welche Risiken ist der Patient in der Zwischenzeit eingegangen? Die Frage nach dem Risiko kann helfen, Gefahrenpotentiale für den Patienten abzuschätzen.

Wo war der Patient in letzter Zeit? Das ist wichtig, weil einige für Immundefiziente gefährliche Keime in bestimmten Regionen vorkommen.

Welche Drogen werden konsumiert? Größere Mengen Alkohol sind insbesondere unter HAART lebertoxisch und erschweren die Adhärenz. Kardiovaskuläre Komplikationen sind bei Rauchern häufiger.

Diabetes mellitus in der Familie

Tuberkulose in der Umgebung

Begleiterkrankungen

Welche Vorerkrankungen, welche Begleiterkrankungen bestehen?

Welche Medikamente werden regelmäßig/gelegentlich eingenommen?

Sozial

Welchen sozialen Hintergrund hat der Patient? Welcher Arbeit geht er nach? Welche Verpflichtungen hat er? Was sind seine Prioritäten? Wer weiß von seiner Infektion? Wer wird helfen, falls er krank wird? Mit wem spricht er über seine Sorgen? Gibt es infizierte Freunde? Besteht Interesse an Kontakt zur Sozialarbeit oder Selbsthilfegruppe?

Das Labor

Kontrolle des HIV-Tests im Labor mit Western-Blot

Großes Blutbild: Bei 30-40 % unbehandelter HIV-Patienten besteht eine Anämie, Neutropenie oder Thrombopenie. Kontrolle alle 3-6 Monate auch bei asymptomatischen Patienten

CD4-Zellen: Schwankungen berücksichtigen (tageszeitabhängig, mittags besonders niedrig, abends besonders hoch, %-Angabe mit weniger Fluktuation)

Elektrolyte, Kreatinin, GOT, GPT, γGT, AP, LDH, Lipase

Nüchtern-Blutzucker (Cave metabolischer Nebenwirkungen unter HAART)

Lipidprofil als Baseline-Bestimmung

Urinstatus (Proteinurie als Zeichen einer HIV-assoziierten Nephropathie)

Hepatitis-Serologie: A, B und C (Koinfektion? Impfkandidaten?)

Lues Serologie: TPPA-Test (Koinfektion?)

Toxoplasmose-Serologie: IgG-negativ: Prävention (Kein rohes Fleisch, Hygiene bei Katzenklo). Wenn positiv: ggf. medikamentöse Prophylaxe

CMV-Serologie: IgG-negativ: Prävention (safe sex), Transfusion CMV-negativer Konserven. IgG-positiv: bei < 200 CD4-Zellen/µl Funduskopie

Varizellen-IgG Serologie (postexpositionell: siehe *Impfkapitel*, Seite 497)

Die Untersuchungen

Körperliche Befunderhebung einschließlich orientierender neurologischer Untersuchung (u. a. mit Vibrationsempfinden und Mini Mental Test)

Tuberkulin-Hauttest nach Mendel Mantoux mit 10 IE (nicht Tine-Stempeltest wegen zu niedriger Sensitivität). Wenn größer 5 mm positiv, evtl. Prophylaxe (vermutlich am besten 9 Monate INH)

Röntgen-Thorax. Kontrovers, sinnvoll wohl nur bei positivem Tuberkulin-Hauttest oder Hinweis für Erkrankungen der Thoraxorgane

Sonografie Abdomen. Unschädliche, aussagekräftige Untersuchung als Baselinebefund, in den gängigen Leitlinien aber nicht erwähnt

EKG, Lungenfunktionstest. Einfache Tests zum Ausschluss kardiovaskulärer und pulmonaler Erkrankungen

Bei Frauen PAP-Abstrich: bei Erstdiagnose, nach 6 Monaten und dann, wenn negativ, jedes Jahr. Wegen etwa 1,7-fach erhöhtem Risiko für Zervixkarzinom

Bei homosexuell aktiven Männern wird von einigen Experten ein analer PAP-Abstrich alle 3 Jahre empfohlen (erhöhtes Risiko für Analkarzinome)

Insbesondere bei < 200 CD4-Zellen/µl Funduskopie (ophthalmologisches Konsil) zum Ausschluss aktiver CMV-Retinitis oder Narben. Auch bei gutem Immunstatus sinnvoll (Foto-Dokumentation als Baseline)

Ernährungsberatung, bzw. Malnutrition behandeln

Impfungen überprüfen (siehe *Impfkapitel*, Seite 497)

Prüfen der Notwendigkeit von OI-Prophylaxen

Prüfen der Indikation einer antiretroviralen Therapie

17. Symptomorientierte Medizin

Stefan Mauss

Dieses Kapitel soll stichwortartige Hinweise zur Differentialdiagnose häufiger Symptome HIV-infizierter Patienten geben. Oft hilft der Immunstatus bei der Differentialdiagnose. Die Ursachen, die überwiegend bei reduziertem zellulären Immunstatus (CD4-Zellen meist unter 200/µl, oft auch hohe HIV-RNA) vorkommen, sind gesondert aufgeführt. Es gilt: Je schlechter CD4-Zellen und Viruslast, desto breiter und exotischer das Spektrum und desto intensiver sollte die Diagnostik sein.

	Diagnostik	**Mögliche Ursache**
Anale Beschwerden	**Basisdiagnostik:** Anamnese : Schmerzen, Ausfluss (eitrig, blutig, farblos), Fremdkörpergefühl, Juckreiz Digitale Untersuchung (cave: nicht thrombosierte Hämorrhoiden sind nicht zu tasten) Proktoskopie (ggf. mit Abstrich – Gonokokken + Chlamydien nicht vergessen! Biopsie) **Erweiterte Diagnostik:** Lues-Serologie, Serologie auf Chlamydia trachomatis CT des Beckens (Lymphknoten, Wandverdickung des Rektums, Abszess) Fisteldarstellung mit Gastrografin	Gonorrhoe (eitrig) Granuloma venerum (Chlamydia trachomatis, bei chronischem Verlauf lokal destruierend!) Analfissur Hämorrhoidalleiden (cave Alibidiagnose!) Enterobiasis (v. a. Juckreiz im Vordergrund) Anale Psoriasis (Glutaealfalte mitbetroffen) Luetischer Primäraffekt (schmerzfrei) Herpes analis Condylomata acuminata Analkarzinom Unspezifisches Analekzem Analdermatomykose Analfistel Analabszess (lokaler Druckschmerz) Colitis ulcerosa (Proktocolitis) M. Crohn (Fisteln) **Niedrige CD4-Zellen:** CMV-Ulzera, nekrotisierender Herpes analis

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Anämie	**Basisdiagnostik:** Körperliche Untersuchung/Anamnese: Lymphknotenstatus, Milzgröße, Alkohol?, gynäkologische Anamnese, Magen-Darm-OPs? (Resektion des terminalen Ileums) Menstruation (Intensität, Frequenz) Medikamente, Ernährung Blutbild (MCV, MCH! – cave NRTI-assoziierte Makrozytose!) GOT, GPT, LDH, Bili, AP, Krea, HN, CRP, BSG und: Serumeisen, Ferritin, Retikulozyten, Haptoglobin, Vitamin B 12, Folsäure, Coombs-Test, Hämoccult **Erweiterte Diagnostik:** Sonografie, ÖGD (Blutung, atrophische Gastritis), Koloskopie Knochenmarkaspiration/Stanze	Medikamentös (z. B. AZT, Pyrimethamin, Isoniazid, Ganciclovir, Ribavirin) Gastrointestinale und gynäkologische Blutung (Fe ↓, Ferritin ↓) Tumoranämie (Fe ↓, Ferritin ↑) Morbus Castleman Mangel-, Fehlernährung **Niedrige CD4-Zellen:** Infektanämie bei chronischen Infekten (Fe ↓, Ferritin ↑) Malabsorption Knochenmarkinfiltration (z. B. NHL, MAC, Leishmaniose)
Depression	Exploratives Gespräch mit Klärung der Vorgeschichte Medikamentenanamnese Labor: TSH, fT3, fT4	Reaktive oder endogene Depression Hypothyreose Medikamentös (z. B. Cortison, Efavirenz, Interferon)
Durchfall	**Basisdiagnostik:** Anamnese (Dauer, Fieber, Frequenz, Abhängigkeit von Nahrung, Tageszeiten, Auslandsaufenthalt, Medikamenten) Stuhl auf Salmonellen, Shigellen, Campylobacter, E. coli (enterotoxisch), Cl. difficile-Toxin (instabil!, Untersuchung am gleichen Tag), Lamblien, Amöben, Krypto-sporidien, Mikrosporidien, Candida, Wurm-eier, ggf. Adeno- und Rotaviren (ggf. über mehrere Tage, da Parasiten Generationszyklen durchlaufen) CRP, Differentialblutbild **Erweiterte Diagnostik:** Koloskopie, Gastroskopie mit duodenaler Biopsie (Sprue, MAC) und Duodenalsaft (Lamblien) H2-Atemtest (Lactose, ggf. Fructose, ggf. Glucose)	Infektiöse Gastroenteritis (s. Erregerdiagnostik) Medikamentös (alle PIs, aber auch NRTIs, Tenofovir, Antibiotika (pseudomembranöse Colitis!), orales Ganciclovir) HIV-assoziierte Diarrhoe (keine oder unwirksame ART) Laktoseintoleranz Intestinale Fehlbesiedlung Chronisch entzündliche Darmerkrankung Chologene Diarrhoe **Niedrige CD4-Zellen:** Krypto-/Mikrosporidien, MAC, CMV, disseminierte intestinale Kaposi Sarkome

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Dysphagie	**Basisdiagnostik:** Orale Inspektion (Soor?) Anamnese (Refluxbeschwerden, Medikamente, Alkohol?) Evtl. kurzzeitig probatorische Therapie (systemisches Antimykotikum oder Protonenpumpeninhibitor) **Erweiterte Diagnostik:** ÖGD, evtl. Ösophagus-Bariumbreischluck oder Gastrografindarstellung (bei V. a. Fistel oder Divertikeln)	Refluxösophagitis Ösophaguskarzinom Divertikel Eisenmangel (Plummer-Vinson-Syndrom) Kompression von außen (Struma, Lymphknoten) Medikamentös-toxische Ösophagitis (z. B. Tetracycline, Eisenpräparate) **Niedrige CD4-Zellen:** Soor-Ösophagitis CMV/HSV-Ösophagitis
Dyspnoe	**Basisdiagnostik:** Körperliche Untersuchung (Zyanose, Blässe, Auskultation der Lunge) Blutbild, Röntgen-Thorax, EKG (Infarktzeichen), RR-Messung (hypertensive Entgleisung) **Erweiterte Diagnostik:** Blutgasanalyse (pO_2, SO_2, Säurebasenstatus) Lungenfunktion (FEV_1, ggf. Bodyplethysmografie (Obstruktion, Emphysem)) CT-Thorax Laktat (ggf. indirekt über Blutgasanalyse) Lungenszintigrafie, Dopplersonografie der tiefen Beinvenen, ggf. Phlebografie	Anämie (s. oben) Bakterielle Pneumonie Kardiale Stauung Azidose mit kompensatorischer Hyperventilation (Laktat, Bikarbonatverlust durch Diarrhoe) Pulmonale Embolie bei tiefer Beinvenenthrombose Asthma bronchiale Lungenemphysem **Niedrige CD4-Zellen**: Pneumocystis-Pneumonie, Histoplasmose, CMV-Pneumonie, pulmonales KS
Exanthem	**Basisdiagnostik:** Anamnese: Medikamente, Nahrungsmittel, Alltagsexposition (Beruf, Haushalt) Lokalisation (photoallergische Reaktion, Nickel, besondere Belastungen) HIV-Status (CD4, HIV-RNA), IgE Lues-Serologie **Erweiterte Diagnostik:** Scabies-Diagnostik Allergentestung Hautbiopsie	Allergische oder toxische Reaktion (z. B. NNRTIs, ABC, APV, Antibiotika – Cotrim!), Nahrungsmittel oder andere Allergene Psoriasis Exsikkationsexanthem Scabies Lues II (nicht juckend!) Eosinophile Follikulitis „Akute HIV-Infektion“ (auch während ART-Pausen!) **Niedrige CD4-Zellen:** HIV-assoziierte Dermatose

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Fieber	**Basisdiagnostik:** Anamnese (Organsymptomatik), Blutbild, CRP, klinische Chemie, gezielte Diagnostik nach führender Organsymptomatik (Rö-Thorax, Sputum/Stuhl auf Erreger, Antikörperserologien etc.) Ausschluss Malaria bei entsprechender Anamnese **Erweiterte Diagnostik:** Bei unklarem Fieber: Blutkulturen auf bakterielle Erreger, Pilze und Mykobakterien, Lues-Serologie, EBV-Serologie, ggf. auch Knochenmarkpunktion mit Histologie und Erregerdiagnostik, Lymphomsuche Bei entsprechender Herkunft und fehlender anderweitiger Erklärung Gentest auf familiäres Mittelmeerfieber (MEFV-Gen)	Akute bakterielle oder virale Infektionen Hypersensitivitätsreaktion (Abacavir!), Drug fever (z. B. Cotrimoxazol) Herxheimer-Reaktion zu Beginn einer Luestherapie Tuberkulose B-Symptomatik bei malignen Erkrankungen (v.a. NHL, M. Hodgkin, M. Castleman) Mittelmeerfieber **Niedrige CD4-Zellen:** Opportunistische Infektionen mykobakterielle Erkrankungen Kryptokokkose, Leishmaniose
Geschmacksveränderung	Orale Inspektion Serumeisen, Ferritin, Vitamin B12 im Serum Alkohol? Medikamente?	Soorstomatitis Eisenmangel (Plummer-Vinson-Syndrom) Vitamin B12 Mangel (Hunter-Glossitis) Medikamentös (z. B. Ritonavir, Clarithromycin)
Gewichtsverlust	**Basisdiagnostik:** Anamnese (Durchfall, Dysphagie, Erbrechen, Fieber, Ernährung – Diät? Fehlernährung? Medikamente) Inspektion (Lipoatrophie der Extremitäten und glutaeal) HIV-Status (CD4-Zellen, HIV-RNA) TSH **Erweiterte Diagnostik:** Body-Impedanz-Analyse (BIA) Röntgen-Thorax, Abdomensonografie Ausschluss Malabsorption (Xylosetest, ÖGD, Koloskopie) Malignomsuche (Röntgen-Thorax, Abdomensonografie, Hämoccult, ggf. CT-Thorax, -Abdomen, ÖGD, Koloskopie, Knochenmarkpunktion) Cave: Abgrenzung von atrophischer Lipodystrophie	Hyperthyreose Interferon-Nebenwirkung Lipoatrophie B-Symptomatik bei Malignomen (v.a. NHL, M. Hodgkin) **Niedrige CD4-Zellen:** Unkontrollierte HIV-Infektion (Wasting-Syndrom) Konsumierende Erkrankung (chronische Infektion wie TB, MAC oder Malignome) Intestinale Malabsorption (z. B. intestinale MAC-Infektion, Amyloidose)

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Husten	Anamnese (akut/chronisch?, produktiv/ unproduktiv?, belastungsabhängig?, Dyspnoe, Fieber, jahreszeitlich oder situativ?, Nikotinkonsum, Beruf, Medikamente) Auskultation pulmonal und kardial Röntgen-Thorax Blutbild, CRP, LDH, evtl. IgE Sputum auf Erreger (Bakterien, Mykobakterien, Pilze) **Erweiterte Diagnostik:** CT-Thorax, ev. Bronchoskopie, Lungenfunktion (FEV_1)	Akute oder chronische Bronchitis (bakteriell, viral, toxisch, allergisch) Allergische Reaktion (Pollen, berufliche/private Exposition) Medikamentös (ACE-Hemmer) Kardiale Stauung, Erguss Bronchialkarzinom Refluxerkrankung **Niedrige CD4-Zellen:** Interstitielle (bakteriell, PCP!, selten viral oder mykotisch) oder alveoläre Pneumonie (fast immer bakteriell)
Ikterus	**Basisdiagnostik:** Anamnese (Medikamente, ART, Virusexposition, Begleitsymptome (Koliken, Schmerzen, Arthralgien, Fieber) Abdomensonografie Bilirubin (direkt, indirekt), GPT, GOT, γGT, AP, LDH, Blutbild Hepatitis A-, B-, C-Serologie Lues-Serologie **Erweiterte Diagnostik:** Haptoglobin, Retikulozyten CT-, MRT-Abdomen, ERCP, MR-Cholangiografie	Intrahepatische Cholestase : Akute virale Hepatitis Toxische Hepatitis (Nevirapin, Abacavir, Tuberkulostatika - sofort Medikamente absetzen) Medikamentös induzierte Exkretionsstörung des Bili-rubins (Atazanavir, Indinavir) M. Meulengracht/Gilbert Lues II Fortgeschrittene Leberzirrhose Extrahepatische Cholestase : Cholangiolithiasis (Kolik!) Malignom (oft schmerzfrei!) Lymphadenopathie (v. a. MAC, NHL, M. Hodgkin) PSC, PBC, Hämolyse (medikamentös, PNH, infektassoziiert, Hämoglobinopathien, Glc-6-P-Dehydrogenase-Mangel)

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Kopfschmerz	**Basisdiagnostik**:	
	Anamnese: Lokalisation, Häufigkeit, Schmerzcharakteristik, Begleitsymptome (Aura bei Migräne, einseitige Konjunktivitis bei Bing-Horton), Medikamente (Nitro-Präparate, AZT, Viagra®), Drogen, Nikotin, Alkohol.	Spannungskopfschmerz Migräne (Seitenlokalisation) Migraine accompagné (mit Begleitsymptomen) Bing-Horton Kopfschmerz Arterielle Hypertonie Akute, chronische Sinusitis Entzugssymptomatik
	Neurologische Untersuchung (Meningismus, motorische oder sensible Ausfälle, Pupillenreaktion), RR-Messung (hypertensive Entgleisung)	
		Niedrige CD4-Zellen: Zerebrale Toxoplasmose Meningitis (bakteriell, Kryptokokkose, NHL, TBC)
	Erweiterte Diagnostik: Röntgen der Nasennebenhöhlen Kraniales CT/MRT, Liquorpunktion	
Krampfanfall	Anamnese (DD: Synkope)	Alkohol-, Benzodiazepin-, Heroinentzug Schlafentzug Zerebrale Einblutung oder Ischämie Hypertensive Krise Gestose/Eklampsie
	Alkohol- und Drogenanamnese (Entzug?)	
	Körperliche Untersuchung (Meningismus, Pupillenweite, Blutdruck, Wortfindung, Sprachverständnis, neurologische Ausfälle)	
	Ggf. Schwangerschaftstest	
	Craniales CT- oder MRT mit Kontrastmittel, EEG (mit Provokationstest)	
		Niedrige CD4-Zellen: Toxoplasmose, zerebrales NHL, PML Meningitis (bakteriell, Kryptokokkose, TBC)
Lymphadenopathie	**Basisdiagnostik:**	HIV-Lymphadenopathie Lymphknoten-TBC Infektiöse Mononukleose Akute CMV-Infektion Lues II (inguinal: andere STDs) Karzinommetastase Non-Hodgkin-Lymphom Morbus Hodgkin Kaposi-Sarkom DD: HIV-assoziierte Sialadenopathie der Glandulae submandibulares oder maxillares
	Klinische Untersuchung (Konsistenz, Verschieblichkeit, Druckdolenz, Lokalisation)	
	Anamnese (Wachstumsgeschwindigkeit, Ausbreitung, B-Symptomatik, ART-Pause)	
	HIV-Status (CD4, HIV-RNA)	
	CMV-, EBV-, Toxo-, Lues-Serologie	
	Tine-Test	
	Immunglobuline quantitativ, Eiweißelektrophorese	
	Sonografie (Lymphknoten, Abdomen)	
	Erweiterte Diagnostik: CT- oder MRT-Thorax und Abdomen	
	Lymphknotenbiopsie oder –exzision	**Niedrige CD4-Zellen:** Atypische Mykobakteriose NHL/MH, M. Castleman

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Nachtschweiß	**Basisdiagnostik:** Anamnese (Dauer, febril, Gewichtsverlust, antiretrovirale Therapie) Alkohol- und Drogenanamnese (Entzug?) Hinweise auf Infekt? Untersuchung der Lymphknoten Blutbild, CRP, klinische Chemie Röntgenthorax, Abdomensonografie **Erweiterte Diagnostik:** CT- oder MRT-Thorax und Abdomen Lymphknotenbiopsie oder –exzision	B-Symptomatik (v. a. NHL, M. Hodgkin) Lues II Retrovirales Syndrom bei ART-Pause Tuberkulose Malaria Entzugssymptomatik **Niedrige CD4-Zellen:** Nicht kontrollierte HIV-Infektion, diverse OIs
Ödeme	**Basisdiagnostik:** Anamnese (Verteilung, Zeitpunkt des Auftretens) Klinische Untersuchung (Varikosis, Verteilung der Ödeme, Ascites?), RR-Messung BB, GOT, GPT, γ-GT, Alb, Krea, HN, TSH **Erweiterte Diagnostik:** Abdomen-Sono, Echokardiographie Röntgen-Thorax, 24-Std Urin auf Eiweiß (quantitativ), DISC-Elektrophorese im Urin Ggf. Leberpunktion, Nierenpunktion, Koloskopie Bei einseitigen Ödemen Duplexsonografie, ggf. Phlebografie (tiefe Beinvenenthrombose)	Leber/Niereninsuffizienz Allergien Herzinsuffizienz Hypothyreose Medikamente (Steroide, Glitazone, Wachstumshormon) Lymphödem Quincke-Ödem Nephrotisches Syndrom Tiefe Beinvenenthrombose **Niedrige CD4-Zellen:** Enteraler Eiweißverlust (z. B. KS, chronische Colitis, MAC)
Parästhesien	**Basisdiagnostik:** Anamnese (Verteilung, Charakteristik, Zeitpunkt, Medikamente, Alkohol) Neurologische Untersuchung (Vibration, Berührung, Temperatur, grobe Kraft) Vitamin B12-Spiegel (atrophische Gastritis, Ileumresektion) Nüchternglukose Lues-Serologie **Erweiterte Diagnostik:** CT oder MRT des jeweiligen Abschnitts der Wirbelsäule (Wurzel-, Myelonkompression durch Malignom, Bandscheibenprolaps, Osteochondrose, Abszess) Nervenleitgeschwindigkeitsbestimmung Nervenbiopsie Ggf. Liquorpunktion (siehe *Neurokapitel*, Seite 629)	Medikamentös induzierte Polyneuropathie (v. a. DDC, DDI, D4T, Isoniazid ohne Vitamin B6) Alkoholische Polyneuropathie Diabetische Polyneuropathie Tabes dorsalis Vitamin B12-Mangel Rückenmarks- oder radikuläre Kompression (Bandscheiben-Prolaps, Abszedierung, Neurinom, Schwannom) **Niedrige CD4-Zellen:** HIV-assoziierte Polyneuropathie CMV-Myelitis

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Sehstörungen	Anamnese (Qualität, Dauer, passager oder persistierend?, Medikamente) Orientierende Untersuchung (ein Auge betroffen, Gesichtsfeld (homonym oder heteronym) Immer zügig Funduskopie! Perimetrie, Augendruckmessung Ggf. kraniales CT oder MRT (N. opticus, occipitale Hirnrinde)	Glaukom, multiple Sklerose Ethambutol Lues (Gummen?, Retinitis) Hirninfarkte durch Kokain Hirnblutung oder –ischämie Migraine accompagné Hypophysenadenom **Niedrige CD4-Zellen:** CMV-Retinitis Toxoplasmose-Retinitis oder zerebrale Toxoplasmose PML, Kryptokokkenmeningitis, HIV-Enzephalopathie, andere virale Infektionen (HSV, VZV) Zerebrales Lymphom
Thrombopenie	**Basisdiagnostik:** Anamnese (ART?, Befunde vor HIV-Infektion, akute Infektsymptomatik, Herzklappe, Gefäßprothese) Abdomensonografie (Milz, Leber) Medikamentenanamnese **Erweiterte Diagnostik:** Knochenmarkpunktion	Immunthrombozytopenie Leberzirrhose Passagere Thrombopenie im Rahmen eines akuten Infektes Medikamentös (z. B. Chemotherapie, Interferon, Heparin) Endoprothesen (Herzklappe, Gefäßprothese) **Niedrige CD4-Zellen:** HIV-assoziierte Thrombopenie Knochenmarkinfiltration (z. B. NHL, MAC, Leishmaniose)

18. Impfungen bei HIV-Patienten

Dirk Albrecht und Thomas Weitzel

Morbidität und Mortalität vieler impfpräventabler Infektionen sind bei HIV-Patienten erhöht. Allerdings haben HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko für Impfnebenwirkungen und Impfversagen. Indikation und Zeitpunkt von Impfungen sind daher individuell festzulegen. Je besser der Immunstatus, umso besser die Impfantwort - Impfindikationen sollten deshalb rasch nach der HIV-Diagnose überprüft werden (s. Kapitel *Checkliste: Der neue HIV-Patient*, Seite 485). Bei Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt sind viele Impfungen wenig erfolgversprechend oder kontraindiziert. In diesen Fällen sollte stattdessen der Impfschutz von Kontaktpersonen komplettiert, über Expositionsmöglichkeiten aufgeklärt und bei manchen Erkrankungen passiv immunisiert werden. Nach Anstieg der CD4-Zellen unter ART sollten Indikationen überprüft und Impfungen ggf. wiederholt werden.

Abschätzung der Schutzwirkung

Je schlechter der Immunstatus ist, desto geringer ist die zu erwartende Schutzwirkung. Als Daumenregel gilt:

bei CD4-Zellen <300/µl ist die Impfantwort reduziert,

bei CD4-Zellen <100/µl ist kein Impferfolg zu erwarten (Rousseau 1999).

Bei einem Anstieg der CD4-Zellen auf über 200/µl ist eine Wiederholung von Impfungen sinnvoll. Allerdings beeinflussen neben der aktuellen CD4-Zellzahl auch der CD4-Nadir sowie die Höhe der viralen Replikation den Impferfolg (Lederman 2003). Die Anamnese sollte weitere Faktoren umfassen, die den möglichen Nutzen einer Impfung beeinflussen:

Bisheriger Schutz	**Infektionsrisiko**
- Durchgemachte Infektionen	- Sexualanamnese
- Frühere Impfungen (Cave schlechtere Impfantwort bei schlechtem Immunstatus, ggf. Titerkontrollen)	- Kontakte zu Erkrankten
	- Kontakte zu Kindern
	- Reisen

Abschätzung des Impfrisikos

Nach Impfungen wird häufig ein transienter Anstieg der Viruslast beobachtet (u. a. Tetanus, Pneumokokken, Influenza, HBV). Er ist Ausdruck einer Stimulation des zellulären Immunsystems, der Peak liegt bei einer bis drei Wochen nach der Impfung. Daher sollte innerhalb von vier Wochen nach Impfungen keine Routine-Viruslast bestimmt werden. Klinisch und immunologisch scheinen diese Virämien nicht bedeutsam zu sein. Allerdings traten bei 2 von 34 Patienten nach Influenza-Impfung Mutationen im RT- oder Protease-Gen auf (Kolber 2002), was bei bei Patienten mit limitierten Therapieoptionen berücksichtigt werden sollte. In der Schwangerschaft können Viruslasterhöhungen das Transmissionsrisiko erhöhen.

Während HIV-Patienten bei Anwendung von Totimpfstoffen keine erhöhte Rate an unerwünschten Wirkungen haben, besteht bei Lebendimpfstoffen ein erhöhtes Risiko manifester Impferkrankungen. Schwere Komplikationen wurden u. a. nach Pokken-, TBC-, Gelbfieber- und Masern-Impfungen beobachtet. Dennoch sind Lebendimpfstoffe bei HIV-Patienten nicht grundsätzlich kontraindiziert.

Umgebungsimpfung

Bei Patienten mit schlechtem Immunstatus sollte auf einen Impfschutz von Personen des engeren Umfeldes geachtet werden. Bei einigen Lebendimpfungen besteht allerdings ein erhöhtes Ansteckungsrisiko für HIV-Patienten. Der orale Polio- und der Pockenimpfstoff dürfen daher im Umfeld von HIV-Patienten nicht angewandt werden. Beim MMR-Impfstoff besteht dagegen keine Gefahr. Falls nach einer Varizella-Impfung Impfvarizellen auftreten, sollten HIV-Infizierte im Umfeld prophylaktisch mit Aciclovir behandelt werden (STIKO 2005).

Impfungen bei HIV-infizierten Kindern

Für HIV-infizierte Kinder gelten, von wenigen Ausnahmen abgesehen, die in Deutschland geltenden Empfehlungen (STIKO 2006). Bei Kindern mit schwerem Immundefekt wird die Masern-Mumps-Röteln-Impfung (MMR) nicht durchgeführt. Dies betrifft Kinder mit folgenden CD4-Zellzahlen: 0-12 Monate < 750/µl, 1-5 Jahre < 500/µl, älter 5 Jahre < 200/µl; oder relativ < 15 %. In Deutschland ist die Varizella-Impfung Kindern vorbehalten, deren relative CD4-Zellen über 25 % liegen (STIKO 2005). Dagegen wird in den USA seit kurzem analog zu MMR auch eine Varizellen-Impfung von Kindern mit leicht eingeschränktem Immundefekt (> 15 %) empfohlen (Kroger 2006). Wird auf eine der obigen Lebendimpfungen verzichtet, sollten Familienangehörige, insbesondere Geschwister, geimpft werden, falls sie nicht bereits die Infektionen durchgemacht haben.

Um unnötige Risiken der Lebendimpfstoffe MMR und Varizella zu vermeiden, kann man den Impferfolg durch eine Titerbestimmung nach Tetanus- und Diphtherie-Impfung abschätzen. Bleibt nach einem Booster mit DT-Impfstoff ein meßbarer Impferfolg aus, kann evtl. auch bei hohen CD4-Zellen auf eine MMR- und Varizella-Impfung verzichtet werden. Stattdessen sollte dann eine Immunglobulinsubstitution erwogen werden (Tim Niehues, persönliche Mitteilung).

Die Pneumokokken-Impfung erfolgt bei Kindern unter zwei Jahren mit dem Konjugatimpfstoff. Zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr wird der Impfschutz durch Gabe des Polysaccharidimpfstoffes ergänzt, wobei der Abstand zwischen Konjugat- und Polysaccharidimpfstoff mindestens 2 Monate betragen soll (Mofenson 2005, STIKO 2006).

Postexpositionelle Prophylaxe

Bei einigen Infektionskrankheiten kann nach Exposition eines ungeimpften oder unzureichend geschützten Patienten das Risiko eines Erkrankungsausbruches verhindert oder zumindest der Verlauf abgemildert werden. In Betracht kommen postexpositionelle aktive Immunisierungen, passive Immunisierung durch Gabe von Immunglobulinen sowie Chemoprophylaxen (s. Tab. 2).

Praktisches Vorgehen

Aufklärung: Patienten müssen über die Gefahren durch die jeweilige Erkrankung, das Ausmaß der Schutzwirkung sowie die Risiken und Nebenwirkungen der Impfung vor dem Hintergrund der HIV-Infektion aufgeklärt werden (STIKO 2004).

Zeitpunkt: Während eines schweren akuten Infektes soll nicht geimpft werden; ein leichter Infekt ohne Fieber ist kein Hindernis. Lebendimpfstoffe wie MMR-, Varizella- und Gelbfieber-Vakzine müssen am gleichen Tag oder im Abstand von mindestens vier Wochen appliziert werden. Nach Immunglobulinen sollte man drei Monate warten. Impfungen kurz vor Viruslastbestimmungen sind zu vermeiden.

Auffrischung versus erneute Grundimmunisierung: letztere ist nur notwendig, wenn keine Impfungen dokumentiert oder der Anamnese zu entnehmen sind. Eine begonnene Grundimmunisierung wird auch zu einem späteren Zeitpunkt vervollständigt (Motto: Jede Impfung zählt).

Applikationsort: Fast alle Impfstoffe werden intramuskulär in den *M. deltoideus*, bei Säuglingen und Kleinkindern auch in den anterolateralen *M. vastus lateralis* appliziert. Die gluteale Applikation ist dagegen obsolet. Oft ist auch die subkutane Gabe möglich (s. Produktinformation). Bei hämophilen Patienten kann So bei anschließender Kompression (> 2 Min.) meist auf Gerinnungsfaktoren verzichtet werden. Einige Vakzine müssen obligat subkutan appliziert werden, darunter der Meningokokken-Polysaccharid-, der Japan-B-Enzephalitis- und der Varizellen-Impfstoff. Auch bei Gelbfieber-Impfstoffen wird die subkutane Gabe bevorzugt.

Intradermale Tollwut-Impfschemata, die in Deutschland nicht zugelassen sind, sollten aufgrund potentiell reduzierter Immunogenität bei HIV-Patienten nicht angewandt werden (Tantawichien 2001).

Impfungen im Einzelnen

Tetanus/Diphtherie/Pertussis: Nach Grundimmunisierung im Kindesalter sind auch bei HIV-Patienten lebenslang Boosterimpfungen sinnvoll. Nach einer dänischen Studie (Kurtzhals 1992) und eigenen Beobachtungen haben erwachsene HIV-Patienten besonders beim Diphtherie-Impfschutz häufig Lücken. HIV-Patienten haben abhängig von ihrer CD4-Zellzahl nach der Impfung einen reduzierten Titeranstieg sowie einen beschleunigten Titerabfall (Moss 2003). Ein Kombinationsimpfstoff mit Polio und/oder Pertussis ist verfügbar und für HIV-Patienten geeignet. Angesichts der zunehmenden Inzidenz von Pertussis im Erwachsenenalter wird derzeit eine Auffrischimpfung für Jugendliche (STIKO 2006) bzw. in den USA auch für Erwachsene (Kretsinger 2006) empfohlen. Für diese Patienten ist jedoch momentan eine solche Auffrischung nur mittels der o.g. Kombinationsimpfstoffe möglich, so dass vor jedem Tetanus/Diphtherie-Booster eine Pertussis-Impfindikation geprüft werden sollte.

Pneumokokken: Auch unter ART haben HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko (Barry 2006), das sich durch eine Impfung reduzieren lässt (Breiman 2000, Grau 2005). Allerdings ist die Impfantwort nach Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff unterhalb von 500 CD4-Zellen/µl reduziert (Weiss 1995) und auch durch eine Re-

Impfung in doppelter Dosis nicht zu steigern (Rodriguez-Barradas 1996). Ähnliches gilt für den Konjugat-Impfstoff (Ahmed 1996, Mahdi 2005).

International wird der Polysaccharid-Impfstoff für HIV-Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 200/µl zu einem möglichst frühen Zeitpunkt empfohlen (Benson 2004, Kroger 2006, DH 2006, STIKO 2006); unterhalb 200/µl ist ein Nutzen zwar nicht bewiesen, dennoch sollte die Impfung erwogen werden. Bei einem CD4-Zellanstieg auf über 200/µl ist eine Wiederholung sinnvoll. Kinder unter zwei Jahren sollten ab dem 3. Monat mit dem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff geimpft werden (s.o).

Irritierende Ergebnisse ergab eine randomisierte Studie mit 1.392 HIV-Infizierten in Uganda, in der eine erhöhte Inzidenz von Pneumokokkeninfektionen in der Impfgruppe gefunden wurde (French 2000). Im weiteren Verlauf zeigte sich eine reduzierte Mortalität in der Impfgruppe, so dass die Wirksamkeit einer Pneumokokkenimpfung in diesem Setting derzeit unklar ist (Watera 2004).

Influenza: HIV-Patienten haben ein höheres Risiko für Komplikationen und schwere Verläufe und somit eine erhöhte Influenza-assoziierte Mortalität (Lin 2001). Die Impfung ist bei HIV-Patienten wirksam und sicher (Yamanaka 2005) und sollte ab dem 6. Lebensmonat jährlich zu Beginn der Influenzasaison verabreicht werden (STIKO 2006, Smith 2006). Bei Kindern unter 10 Jahren sollten bei der ersten Impfung zwei Dosen im Abstand von vier Wochen gegeben werden. Bei CD4-Zellen unter 100/µl ist ein messbarer Impferfolg selten und der Kosten-Nutzen-Effekt fraglich (Rose 1993). Ein in den USA verfügbarer intranasaler Influenza-Lebendimpfstoff ist für HIV-Infizierte nicht zugelassen.

Hepatitis B: Jeder HIV-Patient mit negativer HBV-Serologie sollte geimpft werden. Zuvor sollte die Impfindikation für Hepatitis A geprüft werden, da der Kombinationsimpfstoff gegenüber dem Einzelimpfstoff Vorteile bezüglich Preis und evtl. Immunogenität bietet (Van der Wielen 2006). Bei niedrigen CD4-Zellen sind Wirksamkeit und Schutzdauer der HBV-Impfung vermindert, weshalb möglichst früh nach Diagnose der HIV-Infektion geimpft werden sollte (Laurence 2005). Nach Immunrekonstitution durch ART steigt die Wahrscheinlichkeit eines Impferfolgs (Wonk 1996), auch eine Suppression der Viruslast korreliert mit besserem Ansprechen (Overton 2005). Anti-HBs sollte ein bis zwei Monate nach kompletter Impfung kontrolliert werden. Anschließend empfiehlt sich folgendes Vorgehen (STIKO 2006):

Anti-HBs > 100 IE/l: Nachimpfung in 10 Jahren

Anti-HBs < 100 IE/l: sofortige Nachimpfungen und erneute Titerkontrolle

Der Impferfolg lässt sich durch häufigeres Impfen, erhöhte Dosen und Adjuvantien steigern (Cooper 2005, Brook 2006). Die z.B. für Dialysepatienten empfohlenen Impfstoffe mit höherer Antigenmenge haben auch bei HIV-Patienten eine geringere Versagerquote (Fonseca 2005). Sie bieten sich an bei fehlender Impfantwort (Anti-HBs < 10 IE/l) trotz wiederholter Impfungen, z. B. Gen H-B-Vax® D).

Bei isoliertem anti-HBc, einer bei HIV nicht seltenen serologischen Konstellation, empfiehlt sich eine Grundimmunisierung (Ghandi 2005). Nachweisbares Anti-HBs nach der ersten Dosis spricht für eine durchgemachte Hepatitis B; der Impfzyklus braucht dann nicht komplettiert zu werden.

Hepatitis A: hat bei HIV-Patienten eine hohe Prävalenz (Fonquernie 2001). In Deutschland ist eine Impfung bei chronischen Lebererkrankungen oder erhöhtem Expositionsrisiko indiziert. Dies betrifft u. a. homosexuell aktive Männer, Hämophile und Reisende in Regionen mit hoher Prävalenz (STIKO 2006). In den USA werden seit kurzem alle Kinder gegen Hepatitis A geimpft. Eine serologische Vortestung (HAV-IgG) gilt bei Personen, die vor 1950 geboren wurden oder längere Zeit in Endemiegebieten gelebt haben, als kosteneffektiv. Eine Kombinationsimpfung mit Hepatitis B ist empfehlenswert (s.o.).

Masern: Da Masern bei HIV-Patienten oft schwer verlaufen (Kaplan 1992), sollten möglichst alle Patienten ohne zurückliegende Masernimpfung oder –infektion geimpft werden. Der Impfschutz sollte ist auch bei Reisen in Masern-Endemiegebiete kontrolliert werden (siehe *HIV und Reisen*, Seite 509). Falls nicht zwei Impfungen dokumentiert sind, ist eine serologische Diagnostik notwendig. In den USA wird bei Patienten, die vor 1957 geboren wurden, von einer Immunität ausgegangen. Geimpft werden sollen asymptomatische HIV-Patienten mit mehr als 200 CD4-Zellen/µl (abweichende Werte bei Kindern) bzw. > 15 %. Auch bei gutem Immunstatus kann eine Impfung erwogen werden (Kroger 2006). Postexpositionell und – je nach Risiko – auch präexpositionell sind Immunglobuline indiziert.

Gelbfieber: Die bisherigen Daten (weniger als 50 Patienten, alle mit CD4-Zellen > 200/µl) sprechen für eine gute Verträglichkeit bei allerdings reduzierter Serokonversionsrate (Goujon 1995, Receveur 2000, Tattevin 2004). Bei einem Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion wurde eine fatale Impfkomplikation beschrieben (Kengsakul 2002). HIV-Patienten können geimpft werden, wenn sie asymptomatisch sind, einen guten Immunstatus haben und sich ein Expositionsrisiko nicht vermeiden lässt (Cetron 2002). In der Praxis gilt eine CD4-Zellzahl von 200/µl als Grenze (Schuhwerk 2006). Wegen des reduzierten Ansprechens werden Titerkontrollen empfohlen. Aussagekräftiger erscheint uns die Dokumentation einer Serokonversion vor und 2-3 Wochen nach Impfung. Falls eine Impfung nicht möglich ist, sollte bei geplanter Einreise in Länder mit obligatorischer Impfung ein ärztliches Attest (medical waiver) ausgestellt werden. Für die Bevölkerung in Endemiegebieten empfiehlt die WHO die Anwendung der Gelbfieberimpfung auch bei hoher HIV-Prävalenz (Moss 2003).

Humane Papillomaviren (HPV): Ein Totimpfstoff (Gardasil®) für Mädchen und junge Frauen ist seit 2006 in den USA zugelassen (ACIP 2006). Wegen des erhöhten Risikos für HPV-assoziierte Tumoren könnte dieser Impfstoff auch für HIV-Patienten relevant werden, allerdings fehlen bislang Daten. E

Rotavirus: Seit 2006 sind zwei Lebendimpfstoffe für Säuglinge verfügbar, aber noch nicht allgemein empfohlen (Rotarix®, RotaTeq®). Da bei immundefizienten Kindern schwerere und chronische Rotavirus-Infektionen vorkommen, kann laut US-Empfehlungen die Impfung erwogen werden (Parashar 2006). Weitere Studien zur Sicherheit bei HIV-infizierten Kindern sollten jedoch abgewartet werden.

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die aktuellen Empfehlungen. Die Großbuchstaben in der rechten Spalte von Tabelle 1 stehen für

- A: bei HIV empfohlen
- B: bei HIV unabhängig vom Immunstatus anwendbar
- C: bei HIV abhängig vom Immunstatus anwendbar
- D: bei HIV kontraindiziert

Tabelle 2 listet postexpositionelle Impfungen und Prophylaxen auf.

Tabelle 1: Impfungen bei HIV-infizierten Patienten

Impfung[1]	Impfstoff-Art	Indikationen[2]	HIV-spez. Empfehlung[3] Bemerkungen
Cholera	I. Inaktiviert + Toxoid (Dukoral®) II. Lebend[4] (Orochol®)	Risikoaufenthalte in Endemiegebieten	**I. B** **II. D** Dukoral® schützt auch gegen manche Formen der „Reisediarrhö“
Diphtherie	Toxoid	Allgemein empfohlen	**B** Ab 6. LJ reduzierte Dosis
FSME (Frühsommer-meningo-enzephalitis)	Inaktiviert	Aufenthalte in FSME-Risikogebieten Berufliche Exposition (z. B. Forstarbeiter, Landwirtschaft, exponiertes Laborpersonal)	**B** Deutsche und europäische FSME-Risikogebiete: s. Epidemiologisches Bulletin 17/2006 und 16/2005
Gelbfieber	Lebend	Bei Reisen in Endemiegebiete bzw. nach Anforderungen der Ziel- oder Transitländer	**C** Impfung nur durch autorisierte Impfstellen
***Haemophilus influenzae* Typ b (HiB)**	Poly-saccharid	Kinder: allgemein empfohlen Asplenie	**B** Evtl. bei ungeimpften HIV-Pat. (Kroger 2006)
Hepatitis A	Inaktiviert	Chronische Lebererkrankung, Hämophilie, erhöhtes Risiko: homosexuelle Männer, Reisen in Endemiegebiete, u.a.	**B**
Hepatitis B	Rekomb. Antigen	Kinder: allgemein empfohlen Chron. Krankheiten, erhöhtes Risiko: Tätigkeit im Gesundheitsbereich, homosexuelle Männer, Drogenabhängige, Reisen in Endemiegebiete	**A**
Influenza	I. Inaktiviert/ frakt. Antigen II. Lebend (intranasal)[4]	Chronische Krankheiten, Lebensalter > 60 Jahre, u.a.	**I. B** **II. D** Jährlich neue Antigenkombination
Japanische Enzephalitis	Inaktiviert[4]	Risikoreisen in Endemiegebiete	**B**
Masern	Lebend	Kinder: allgemein empfohlen Empfängliche Reisende[5] in Endemiegebiete, u.a.	**C** Empfängliche HIV-Patienten[5]

Tabelle 1: Impfungen bei HIV-infizierten Patienten

Impfung[1]	Impfstoff-Art	Indikationen[2]	HIV-spez. Empfehlung[3] Bemerkungen
Meningokokken (Gruppen A, C, W135, Y)	I. 2-/4-val. Polysacch. II. 1-/4-val. Konjugat[4]	Kinder: allgemein empfohlen Komplementdefekt, Hypogammaglobulinämie, Asplenie, Reisende in Endemiegebiete	**B** Evtl. bei ungeimpften HIV-Pat. (STIKO 2005)
Mumps	Lebend	Kinder: allgemein empfohlen Empfängliche Personen[5] mit häufigem Kontakt zu Kindern	**C** (analog Masern, s.o.)
Pertussis	Azelluläre Antigene	Kinder: allgemein empfohlen Jugendliche: Auffrischung Erwachsene: Auffrischung bei Kinderwunsch, häufigem Kinderkontakt (USA: allgemein empfohlen)	**B** Kein monovalenter Auffrischungsimpfstoff verfügbar (nur Kombinationsimpfstoff)
Pneumokokken	I. 23-val. Polysaccharid II. 7-valent Konjugat	Chron. Krankheiten, Immundefekte, Lebensalter > 60 Jahre	**A** I. Ab vollendetem 2. LJ II. 2. Lebensmonat bis 5. LJ
Poliomyelitis	I. Inaktiviert (IPV) II. Lebend (OPV)[4]	Kinder: allgemein empfohlen Auffrischung: Reisende in Endemiegebiete	**I. B** **II. D**
Röteln	Lebend	Kinder: allgemein empfohlen Empfängliche Frauen[5] mit Kinderwunsch, empfängliche Personen[5] mit häufiger Kinderkontakt	**C** (analog Masern, s.o.)
Tetanus	Toxoid	Allgemein empfohlen	**B**
Tollwut	Inaktiviert	Häufige Tierkontakte in Endemiegebieten, Risikoreisende in Endemiegebiete	**B** Bei HIV oft schlechtes Ansprechen, Titerkontrolle, keine intrakutan-Schemata
Tuberkulose	Lebend[4]	In Deutschl. nicht empfohlen	**D**
Typhus	I. Polysaccharid II. Lebend	Risikoeisende in Endemiegebiete	**I. B** **II. D**
Varizellen	Lebend	Kinder: allgemein empfohlen Empfängliche Frauen[5] mit Kinderwunsch, empfängliche Personen[5] mit häufigem Kontakt zu Kindern und Immunsupprimierten, vor immunsuppressiver Therapie	**C**

1. Soweit verfügbar, sollten Kombinationsimpfstoffe eingesetzt werden
2. Vollständige Auflistung aller Indikationen: STIKO 2006
3. A = bei HIV empfohlen, B = bei HIV unabhängig vom Immunstatus anwendbar, C = bei HIV abhängig vom Immunstatus anwendbar, D = bei HIV kontraindiziert
4. In Deutschland nicht verfügbar
5. Empfänglich: Anamnestisch weder Erkrankung noch Impfung und serologisch ohne Nachweis spezifischer Antikörper

Tabelle 2: Postexpositionelle Impfungen und Prophylaxen bei HIV-infizierten Patienten

Erkrankung	Art der Prophylaxe	Indikation	Bemerkungen
Diphtherie	I. Aktive Immunisierung II. Chemo-Prophylaxe	Nach engem Kontakt zu Erkrankten (face to face) I. Falls letzte Impfung vor mehr als 5 Jahren II. Impfstatus-unabhängig	II. z. B. Erythromycin 4 x 500 mg für 7-10 Tage
Haemophilus influenzae b	Chemo-Prophylaxe	Pat. mit Immundefekt oder Pers. aus deren engem Umfeld nach engem Kontakt mit invasiv Erkrankten	Rifampicin 1 x 600 mg für 4 Tage
Hepatitis A	I. Aktive Immunisierung II. Simultan Immunglobulin	I. Exposition einer empfänglichen Person[1] II. Bei Risiko für schweren Verlauf (z. B. HBV- oder HCV-Infektion)	
Hepatitis B	I. Aktive Immunisierung II. Simultan Immunglobulin[2]	Abhängig von Impfschutz (siehe STIKO 2006)	
Influenza	I. Aktive Immunisierung II. Chemo-Prophylaxe	I. Ungeimpfte HIV-Pat. bei Exposition bzw. Ausbruch in Umgebung II. Exposition von Ungeimpften/unzureichend geschützten HIV-Patienten evtl. Ungeimpften im engem Umfeld	II. Influenza A oder B: Oseltamivir (Tamiflu®) 1 x 75 mg/d x 10 d Alternativ (in Deutschl. zur prophyl. nicht zugelassen): Zanamivir (Relenza®) 1 x 10 mg/kg x 10 d
Masern	I. Aktive Immunisierung II. Immunglobulin	I. Exposition einer empfänglichen Person[1] II. Exposition einer immungeschwächten empfänglichen Person[1], wenn aktive Impfung kontraindiziert oder Erfolg unwahrscheinlich	I. Bis 72 h nach Exposition, Kontraindika-tionen beachten (Tab. 1) Zusätzliche Informationen: Epidemiologisches Bulletin 29/2001
Meningokokken	I. Aktive Immunisierung II. Chemo-Prophylaxe	Nach Indexfall: I. Nach Maßgabe der Gesundheitsbehörden II. Haushaltsmitglieder; nach Kontakt mit oropharyngealen Sekreten; enger Kontakt in Gemeinschaftseinrichtungen	II. Möglichst innerhalb von 24 h, evtl. bis 14 d nach Exposition (Indexperson bereits 7 Tage vor Erkrankung infektiös!) Rifampicin 2 x 600 mg x 2 d oder Ciprofloxacin 500 mg 1 x oder Ceftriaxon 250 mg i.m. 1x
Mumps	Aktive Immunisierung	Exposition einer empfänglichen Persons[1]	Bis 3 d (evtl. 5 d) nach Exposition, Cave Kontraindikationen (Tab. 1)

Tabelle 2: Postexpositionelle Impfungen und Prophylaxen bei HIV-infizierten Patienten

Erkrankung	Art der Prophylaxe	Indikation	Bemerkungen
Pertussis	I. Aktive Immunisierung II. Chemo-Prophylaxe	I. Exposition bei unvollst. Grundimmunisierung II. Enge Kontakte, z. B. Haushaltskontakte	II. Bis 7 d nach Exposition Makrolide, z. B. Clarithromycin 2 x 500mg/d x 7 d
Polio	Aktive Immunisierung	Jede Exposition unabh. vom Impfstatus	Ohne Zeitverzug!
Röteln	Aktive Immunisierung	Exposition einer empfänglichen Person[1]	Bis 5 d nach Exposition, Kontraindikationen beachten (Tab. 1)
Tetanus	I. Aktive Immunisierung II. Simultan Immunglobulin[2]	Abhängig von Impfschutz und Wunde (siehe STIKO 2006)	
Tollwut	I. Aktive Immunisierung II. Simultan Immunglobulin[2]	Abhängig von Impfschutz und Exposition (siehe STIKO 2006)	HIV-Patienten: I. Gabe der doppelten Impfstoff-Dosis an Tag 0 II. Auch bei Expositionsgrad II
Tuberkulose	Chemo-Prophylaxe	HIV-Patienten nach engem Kontakt mit offener Tuberkulose	Analog zur Therapie der latenten Tuberkulose (s. Kapitel „Tuberkulose“)
Varizellen	I. Aktive Immunisierung II. Immunglobulin[2] III. Chemo-Prophylaxe	I. Erwägen bei VZV-Exposition[3] einer empfänglichen Person[1] II./III. VZV-Exposition[3] bei immundefizienten Pat. mit fehlender oder unbekannter Varizellen-Immunität	I. Bis 5 d nach Exposition Kontraindikationen beachten (Tab.1), nicht zusammen mit II./III. II./III. < 96 h nach Exposition erwägen III. > 96 h nach Exposition erwägen (z. B. Aciclovir 4 x 800 mg x 5 d)

1. „Empfänglich“: anamnestisch weder Erkrankung noch Impfung, serologisch ohne Nachweis spezifischer Antikörper
2. Spezifisches Hyperimmunglobulin verfügbar
3. Windpocken: Aufenthalt > 1 Stunde im gleichen Raum, face-to-face-Kontakt, Haushaltskontakt; Herpes zoster: direkter Kontakt mit Hautläsionen bzw. Bläscheninhalt, aber Indikation zu Postexpositionsprophylaxe umstritten (keine Daten)

Literatur

1. ACIP. ACIP Provisional Recommendations for the Use of Quadrivalent HPV Vaccine. Posted August 14, 2006. Available at: http://www.cdc.gov/nip/recs/provisional_recs/hpv.pdf
2. Ahmed F, Steinhoff MC, Rodriguez-Barradas MC, Hamilton RG, Musher DM, Nelson KE. Effect of HIV type 1 infection on the antibody response to a glycoprotein conjugate pneumococcal vaccine: results from a randomized trial. J Infect Dis 1996; 173: 83-90.
3. Barry PM, Zetola N, Keruly JC, Moore RD, Gebo KA, Lucas GM. Invasive pneumococcal disease in a cohort of HIV-infected adults: incidence and risk factors, 1990-2003. AIDS 2006; 20: 437-44.
4. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the IDSA. MMWR Recomm Rep 2004; 53: 1-112.
5. Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, Sniadack DH, Stephens DS, Rimland D. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. Arch Intern Med 2000; 160:2633–8.
6. Brook G. Prevention of viral hepatitis in HIV co-infection. J Hepatol 2006; 44: S104-7.
7. Cetron MS, Marfin AA, Julian KG, et al. Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. MMWR Recomm Rep 2002; 51: 1-11.
8. Cooper CL, Davis HL, Angel JB, et al. CPG 7909 adjuvant improves hepatitis B virus vaccine seroprotection in antiretroviral-treated HIV-infected adults. AIDS 2005; 19: 1473-9.
9. DH (Department of Health). Chapter 25 - pneumococcal. Immunisation against infectious disease. 2006. Im Internet unter: http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/13/82/16/04138216.pdf
10. Fonquernie L, Meynard JL, Charrois A, Delamare C, Meyohas MC, Frottier J. Occurrence of acute hepatitis A in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2001; 32: 297-9.

11. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. Vaccine 2005; 23: 2902-8.
12. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi K. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. Lancet 2000; 355: 2106–11.
13. Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, et al. Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. J Infect Dis 2005; 191: 1435-41.
14. Goujon C, Tohr M, Feuille V, Coulaud JP, Dupont B, San-Sonetti P. Good tolerance and efficacy of yellow fever vaccine among subjects carriers of HIV. 4th Int Conf Travel Med, Acapulco, 1995, Abstract 32.
15. Grau I, Pallares R, Tubau F et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med 2005; 165: 1533-40.
16. Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. JAMA 1992; 267: 1237-41.
17. Kengsakul K, Sathirapongsasuti K, Punyagupta S. Fatal myeloencephalitis following yellow fever vaccination in a case with HIV infection. J Med Assoc Thai 2002; 85: 131-4.
18. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. AIDS 2002; 16: 537-42
19. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among healthcare personnel. MMWR Recomm Rep. 2006; 55: 1-33.
20. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006; 55: 1-48.
21. Kurtzhals JA, Kjeldsen K, Heron I, Skinhoj P. Immunity against diphtheria and tetanus in human immunodeficiency virus-infected Danish men born 1950-59. APMIS 1992; 100: 803-8.
22. Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. Am J Med 2005; 118: S75-83.
23. Lederman HM, Williams PL, Wu JW, et al. Incomplete immune reconstitution after initiation of highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with severe CD4+ cell depletion. J Infect Dis 2003; 188: 1794-803.
24. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med 2001;161: 441-6.
25. Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Holm A, Kayhty H, Klugman KP. Quantitative and qualitative antibody response to pneumococcal conjugate vaccine among African human immunodeficiency virus-infected and uninfected children. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 410-6.
26. Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, Van Dyke R, Wilfert C. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2005; 40: S1-S84.
27. Moss WJ, Clements CJ, Halsey NA. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. Bull World Health Organ 2003; 81: 61-70.
28. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. Clin Infect Dis 2005; 41: 1045-8.
29. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006; 55: 1-13.
30. Receveur MC, Thiebaut R, Vedy S, Malvy D, Mercie P, Bras ML. Yellow fever vaccination of human immunodeficiency virus-infected patients: report of 2 cases. Clin Infect Dis 2000; 31: E7-8.
31. Rodriguez-Barradas MC, Groover JE, Lacke CE, et al. IgG antibody to pneumococcal capsular polysaccharide in human immunodeficiency virus-infected subjects: persistence of antibody in responders, revaccination in nonresponders, and relationship of immunoglobulin allotype to response. J Infect Dis 1996; 173: 1347-53.
32. Rose DN, Schechter CB, Sacks HS. Influenza and pneumococcal vaccination of HIV-infected patients: a policy analysis. Am J Med 1993; 94: 160-8.
33. Rousseau MC, Moreau J, Delmont J. Vaccination and HIV: a review of the literature. Vaccine 1999; 18: 825-31.
34. Schuhwerk MA, Richens J, Zuckerman JN. HIV and travel. Travel Med Infect Dis 2006; 4: 174-83.
35. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006; 55: 1-42.
36. STIKO. Hinweise für Ärzte zum Aufklärungsbedarf bei Schutzimpfungen. Epidemiologisches Bulletin 2004; Nr.6: 33-52.
37. STIKO. Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. Epidemiologisches Bulletin 2005; Nr.39: 353-64.
38. STIKO. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, Stand Juli 2006. Epidemiologisches Bulletin 2006; Nr.30: 235-54.
39. Tantawichien T, Jaijaroensup W, Khawplod P, Sitprija V. Failure of multiple-site intradermal postexposure rabies vaccination in patients with human immunodeficiency virus with low CD4+ T lymphocyte counts. Clin Infect Dis 2001; 33: E122-4.
40. Tattevin P, Depatureaux AG, Chapplain JM, et al. Yellow fever vaccine is safe and effective in HIV-infected patients. AIDS 2004; 18: 825-7.
41. Van der Wielen M, Van Damme P, Chlibek R, Smetana J, von Sonnenburg F. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. Vaccine 2006; 24: 5509-15.
42. Watera C, Nakiyingi J, Miiro G, et al. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-year follow-up of a clinical trial cohort. AIDS 2004; 18:1210-3.
43. Weiss PJ, Wallace MR, Oldfield EC 3rd, O´Brien J, Janoff EN. Response of recent human immunodeficiency virus seroconverters to the pneumococcal polysaccharide vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. J Infect Dis 1995; 171: 1217-22.
44. Wong EK, Bodsworth NJ, Slade MA, Mulhall BP, Donovan B. Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting: influence of HIV infection, CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. Int J STD AIDS 1996; 7: 490-4.
45. Yamanaka H, Teruya K, Tanaka M, et al. Efficacy and immunologic responses to influenza vaccine in HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39: 167-73.

Links

- Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut: http://www.rki.de
- Paul-Ehrlich-Institut (Bundesamt für Sera und Impfstoffe): http://www.pei.de
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Liste der verfügbaren Empfehlungen unter http://www.cdc.gov/nip/publications/acip-list.htm
- Department of Health (Großbritannien). Immunisation Against Infectious Disease - "The Green Book":

  http://www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/HealthAndSocialCareTopics/GreenBook/fs/en
- World Health Organisation zum Thema Impfungen: http://www.who.int/vaccines

19. HIV und Reisen

Thomas Weitzel

HIV-Patienten sind reiselustig. In Europa und den USA reisen etwa 10-15 % aller HIV-Patienten jährlich ins Ausland, oft auch in tropische Regionen und sog. Entwicklungsländer (Kemper 1995, Simons 1999, Salit 2005). Dieser Anteil wird mit verbesserter Lebenserwartung und Lebensqualität sicher weiter ansteigen.

Reisevorbereitung

HIV-Patienten haben, besonders bei CD4-Zellen unter 200/µl, ein erhöhtes Risiko für reiseassoziierte Infektionen. Das Ansprechen auf Impfungen ist reduziert. Reisen sollten deshalb gut geplant werden. Einen Überblick zu aktuellen reisemedizinischen Empfehlungen bieten verschiedene Websites (Frädrich 2000). Vor Reisen in tropische oder subtropische Regionen ist zusätzlich eine reisemedizinische Beratung sinnvoll. Langzeitreisende sollten sich mit der medizinischen Versorgung im Reiseland vertraut machen. Die Reiseapotheke beinhaltet neben lokalen Antihistaminika, Desinfektionsmitteln, Sonnenschutz, Analgetika, Antipyretika, Antiemetika und Antiperistaltika ein Antibiotikum zur empirischen Therapie bei akuten Durchfallerkrankungen (s.u.).

Antiretrovirale Therapie

Eine ART sollte sich vor einer Reise mindestens drei Monate als wirksam und verträglich erwiesen haben. Abhängig von Ziel, Aktivitäten und Compliance-Problemen, die während Reisen häufig sind (Salit 2005), kann eine Therapiepause erwogen werden. Falls die ART fortgeführt wird, ist Folgendes zu berücksichtigen:

- Ein Vorrat sollte im Handgepäck verwahrt werden, falls der Koffer verloren geht
- Die Verfügbarkeit der ART im Reiseland sollte geprüft werden, ggf. müssen Rezepte und Arztbrief auf Englisch mitgenommen werden
- Je nach Einreisebestimmungen (s. u.) ist eine neutrale Verpackung ratsam
- Lagerung und Transport (z. B. Kühlung) sind zu bedenken
- Therapiepausen während der Reise sollten vorher konkret besprochen werden

Allgemeine Vorsorgemaßnahmen

Wegen des besonderen Risikos für gastrointestinale Infektionen ist auf Nahrungsmittel- und Trinkwasserhygiene zu achten (Hayes 2003). Zu meiden sind:

- ungeschältes rohes Obst und Gemüse
- rohe oder unzureichend gegarte Fleisch- oder Fischgerichte
- Leitungswasser, Eis aus Leitungswasser
- unpasteurisierte Milch und Milchprodukte
- Nahrungsmittel, die unter unsicheren hygienischen Bedingungen hergestellt oder vertrieben werden (z. B. durch Straßenverkäufer)

Das Verschlucken geringer Mengen von Wasser, z. B. beim Zähneputzen oder Schwimmen in potentiell kontaminierten Gewässern, birgt ebenfalls ein Risiko. Falls keine sicheren Getränke verfügbar sind, sollte Leitungswasser für mindestens eine Minute abgekocht werden, was unterhalb 2000 m N.N. alle potentiellen Erreger abtötet; oberhalb dieser Höhe wird die Abkochzeit auf drei Minuten verlängert. Chemische oder Filtrationsmethoden zur Wasseraufbereitung sind unzuverlässiger.

Auch Schutzmaßnahmen vor Vektor-übertragenen Infektionen sind für HIV-Patienten von besonderer Wichtigkeit (s. Links). Diese beinhalten:

- das Tragen von langer, heller Kleidung im Freien
- die Anwendung von Repellents (z. B. auf DEET-Basis) auf unbedeckten Haut arealen (Sonnenschutz vorher aufzutragen)
- möglicht wenig Aufenthalt im Freien während der Dämmerung und nachts
- mückensichere Schlafplätze (Mückennetze sind die besten Repellents!)
- Schutz durch Imprägnieren von Kleidung und Mückennetzen mit Permethrin

Da nicht überall in gleicher Qualität verfügbar, versorgt sich der Weitblickende mit einer ausreichenden Menge an Kondomen und Gleitmitteln, damit Safer Sex auch im Urlaub möglich ist.

Zur Vermeidung von *Strongyloides stercoralis*-Infektionen (s. u.) sollte Hautkontakt mit fäkal kontaminiertem Erdboden oder Sand vermieden werden, d. h. festes Schuhwerk tragen und Handtuch unterlegen, wenn man auf dem Boden sitzt oder liegt. Zur Vorbeugung gegen Zoonosen, z. B. Salmonellosen oder Kryptosporidiosen, sind nach Tierkontakten die Hände sorgfältig zu waschen.

Impfungen

Eine reisemedizinische Beratung ist ein Anlass, den Impfstatus bezüglich Routine- und Indikationsimpfungen wie Tetanus/Diphtherie-, Pneumokokken-, Influenza- und Hepatitis B-Impfung zu überprüfen und zu ergänzen. Zu beachten ist, dass Influenza-Infektionen auf der südlichen Hemisphäre vor allem von April bis September und in den Tropen ganzjährig auftreten. Zusätzliche Impfungen müssen abhängig von Reiseziel, Reisedauer und Reisestil individuell abgewogen werden. Offene Fragen erfordern meist Rücksprache mit einer tropen- oder reisemedizinischen Institution (s. Links). Weitere Einzelheiten zu diesem Thema können dem Kapitel *Impfungen bei HIV-Patienten*, Seite 497, entnommen werden.

Malariaprophylaxe

Interaktionen der zur Malariaprophylaxe eingesetzten Chloroquin, Mefloquin, Doxycyclin und Malarone® (Atovaquon/Proguanil) mit antiretroviralen Substanzen sind nur unzureichend evaluiert (Khoo 2005).

Bei gesunden Freiwilligen reduzierte Mefloquin (Lariam®) den Steady-State-Plasmaspiegel von Ritonavir um 30 %, nicht aber den Spiegel nach Ritonavir-Einzelgabe (Khaliq 2001). Die Ursache ist möglicherweise eine Hemmung der Gallenproduktion durch Mefloquin. Zwischen Mefloquin und Nelfinavir bzw. Indinavir scheinen keine Interaktionen zu bestehen (Schippers 2000). Chloroquin wird zwar über CYP2D6 metabolisiert, aber auch renal ausgeschieden; detaillierte Daten

zu Wechselwirkungen mit HIV-Medikamenten sind nicht vorhanden. In vitro hemmt Chloroquin HIV und wirkt mit PIs synergistisch (Savarino 2004), umgekehrt zeigten PIs in vitro und im Tierversuch Plasmodien-inhibitorische Effekte, deren klinische Relevanz jedoch unklar ist (Parikh 2005, Andrews 2006). Klinische Daten zu Wechselwirkungen bezüglich Malarone® liegen nicht vor, in-vitro-Daten lassen einen Spiegelabfall von Atovaquon unter Ritonavir und Lopinavir und einen Spiegelanstieg von Proguanil unter Ritonavir vermuten. Atovaquon vermindert den Indinavirspiegel um ca. 20 % und erhöht den AZT-Spiegel um ca. 30 %. Doxycyclin wird nicht über das Cytochrom-P450-System metabolisiert, relevante Interaktionen sind daher unwahrscheinlich.

Derzeit gelten sowohl Lariam als auch Doxycyclin und Chloroquin während einer ART als sicher und effektiv; das gilt auch für Malarone®, obwohl hier klinische Untersuchungen noch ausstehen. Somit entsprechen die Empfehlungen zur Malariaprophylaxe bei HIV-Patienten unabhängig von der ART den allgemeinen Empfehlungen (s. Links). Allerdings ist die Anwendbarkeit von Mefloquin dadurch eingeschränkt, dass es wegen seines Nebenwirkungspotentials nicht bei HIV-Patienten mit neurologischen Problemen eingesetzt werden sollte.

Zur sogenannten Stand-by-Therapie werden in Deutschland Chloroquin, Mefloquin, Malarone® (Atovaquon/Proguanil), und Riamet® (Artemether/Lumefantrin) eingesetzt. Die Inhaltsstoffe von Riamet® sind Substrate von CPY3A4, über klinisch relevante Wechselwirkungen mit ART liegen bislang jedoch keine Erkenntnisse vor. Aufgrund nicht kalkulierbarer Spiegelerhöhungen ist Riamet® bei gleichzeitiger Gabe von PIs laut Fachinformation kontraindiziert.

Einreisebestimmungen und Krankenversicherung

Obwohl gesundheitspolitisch umstritten und nicht von der WHO befürwortet, verweigern mehr als 150 Länder, darunter die USA, HIV-infizierten Personen die Einreise. Dies betrifft vor allem längere Auslandsaufenthalte für Beruf oder Studium. Um Probleme zu vermeiden, sollten Betroffene die Einreisebestimmungen des Ziellandes kennen. Den besten Überblick zu diesem Thema bietet die Broschüre „Schnellfinder" von Peter Wiessner und Karl Lemmen (Deutsche AIDS-Hilfe). In Kooperation mit David Haerry (Aids Info Docu Schweiz) erscheint eine regelmäßig aktualisierte Internet-Version, zudem veröffentlicht das amerikanische Außenministerium eine Länderliste mit HIV-spezifischen Reiserestriktionen (s. Links). Bei Reisen in die USA kann unter bestimmten Bedingungen (z. B. Besuch von Konferenzen oder Familienmitgliedern, Geschäftsreisen) ein sogenannter „Visa Waiver" beantragt werden, der eine Einreise trotz HIV-Infektion ermöglicht. Allerdings ist das Verfahren zeitaufwendig und führt zu einem Vermerk im Pass, der weitere Einreisen in die USA und evtl. auch andere Länder erschweren kann.

Reiseversicherungen schließen vorhandene Erkrankungen fast immer aus und lehnen HIV-Patienten oft explizit ab. In Großbritannien und den USA gibt es spezielle Reiseversicherungen für HIV-Positive, die in Deutschland unseres Wissens aber bislang nicht existiert.

Spezielle Risiken

Enterale Infektionen

Aufgrund des reduzierten Immunstatus sowie der verminderten lokalen Abwehr und Barrierefunktion der Magensäure haben HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Infektionen. Außerdem sind bei bakteriellen Enteritiden (*Salmonella sp., Shigella sp.* und *Campylobacter sp.*) häufiger bakteriämische und rezidivierende Verläufe zu beobachten. Infektionen durch *Cryptosporidium sp.*, *Isospora belli* und Mikrosporidien sind wegen ihrer Chronizität gefürchtet.

Obwohl eine medikamentöse Prophylaxe die Häufigkeit reisebedingter Durchfallerkrankungen senken kann, wird sie nicht routinemäßig empfohlen. In bestimmten Konstellationen, wenn z. B. bei einem Reisenden mit schlechtem Immunstatus aufgrund der Reisebedingungen ein hohes Risiko für gastrointestinale Infektionen besteht, kann die prophylaktische Einnahme von Ciprofloxacin (500 mg/d) aber durchaus sinnvoll sein. Bei Reisen nach Südostasien ist aufgrund steigender Chinolonresistenz evtl. Azithromycin zu bevorzugen. Cotrimoxazol oder Doxycyclin bieten aufgrund der Resistenzsituation keinen ausreichenden Schutz.

Statt Prophylaxe ist meist eher die empirische Selbstbehandlung von Durchfall mit Ciprofloxacin (500 mg/d) bzw. Azithromycin (400 mg/d) über 5-7 Tage zu empfehlen.

Malaria

Die Synergismen zwischen HIV und Malaria sind Gegenstand aktueller Forschung (Kublin 2006, Brentlinger 2006). Einerseits begünstigt eine Plasmodien-Infektion über proinflammatorische Zytokine die HIV-Replikation, andererseits sind bei HIV-Patienten sowohl Häufigkeit als auch Schwere der Malariaepisoden erhöht, was besonders in afrikanischen Endemiegebieten fatale Auswirkungen hat (Korenromp 2005, Kamya 2006).

Auf die in Deutschland empfohlene Malariatherapie hat eine HIV-Infektion keinen Einfluss. Wie oben beschrieben, sind mögliche medikamentöse Interaktionen allerdings unzureichend geklärt. Problematisch ist eine Komedikation von PIs (und NNRTIs) mit Riamet bei der Behandlung der unkomplizierten Malaria sowie mit Chinin, Chinidin oder Artemisinin-Derivaten bei der komplizierten Malaria. Da alle diese Substanzen über CYP3A4 metabolisiert werden, sollten ein engmaschiges klinisches und, falls möglich, pharmakologisches Monitoring erfolgen.

Masern

Global sind Masern eine häufige Erkrankung – laut WHO gab es in 2002 mehr als 20 Millionen Erkrankungen und etwa 600.000 Tote weltweit. Bei HIV Infizierten treten Masern häufiger auf und verlaufen schwerer, zudem wird das Virus länger ausgeschieden (Moss 2002), was besonders in Afrika ein Problem ist (Moss 2006). Amerikanische Untersuchungen belegen bei HIV-Patienten eine hohe Mortalitätsrate, meist als Folge einer Riesenzell-Pneumonitis (Kaplan 1996). Bei nicht immunen HIV-Patienten ist daher eine aktive oder passive Immunisierung vor Reisen in Gebiete mit erhöhtem Masernrisiko zu erwägen (s. Kapitel *Impfungen*, Seite 497).

Leishmaniasis

Die viszerale Leishmaniasis (Kala Azar) ist wegen ihres lebensbedrohlichen Verlaufs und eingeschränkter Therapieoptionen eine gefürchtete opportunistische Erkrankung. Daten aus Deutschland zeigten, dass die meisten importierten Fälle in Mittelmeerländern erworben werden, dass besonders Langzeitreisende betroffen sind und dass HIV-Infizierte grundsätzlich ein höheres Risiko haben, eine Leishmaniasis auf Reisen zu bekommen als Gesunde (Harms 2003, Weitzel 2005). Betroffen sind vor allem Patienten mit CD4-Zellen < 200/µl (Kaplan 1996). Aufgrund der zum Teil langen Latenz kann sich die Erkrankung auch nach lang zurückliegender Exposition manifestieren. Die Diagnostik ist schwierig und erfordert die Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum. Die kutane Leishmaniasis scheint bei HIV-Patienten nicht gehäuft aufzutreten.

Besonders HIV-Patienten mit schlechtem Immunstatus sollten auf das in Mittelmeerländern vorhandene Risiko hingewiesen werden. Zur Vermeidung sind die Maßnahmen zum Mückenschutz zu befolgen (s. o.); wegen der geringen Größe der Vektoren ist ein feinmaschiges Mückennetz mit Imprägnierung ratsam.

Tuberkulose

Global gesehen ist die Tuberkulose die häufigste HIV-assoziierte opportunistische Infektion. Das Tuberkuloserisiko ist in fast allen tropischen und subtropischen Ländern deutlich höher als in Deutschland. Besonders vor und nach längeren Reisen in solche Gebiete ist deshalb eine Tuberkulintestung indiziert. Patienten mit positivem Tuberkulintest oder bekannter Hochrisikoexposition sollten ein Behandlungsschema für latente Tuberkulose erhalten (s. Kapitel *Tuberkulose*, Seite 391). Reisenden wird empfohlen, Risikobereiche wie Krankenhäuser, Gefängnisse oder Obdachlosenheime zu meiden oder ggf. geeignete Masken zu tragen.

Endemische Mykosen

Endemische Mykosen sind selten, können aber bei HIV-Patienten zum Teil lebensbedrohlich sein und sich auch noch Jahre nach Aufenthalt in einem Endemiegebiet manifestieren. Bei den meisten Erregern wird eine initiale pulmonale Infektion nach Inhalation sporenhaltiger Aerosole angenommen. Im Verbreitungsgebiet von *Penicillium marneffei* (Südostasien, Südchina) und *Coccidioides immitis* (Südwest-USA, Teile von Mittel- und Südamerika) sind daher Situationen mit erhöhter Staub- oder Erdbodenexposition, wie z.B. Baustellen, Landwirtschaft, Gartenarbeit oder Ausgrabungen zu meiden. *Histoplasma capsulatum* kommt weltweit in mit Vogel- oder Fledermausexkrementen kontaminiertem Staub vor. Situationen mit besonderem Expositionsrisiko, wie sie z. B. im Rahmen von Abenteuer- oder Ökotourismus auftreten können, sollten von HIV-Patienten vermieden werden. Bei einer vorhersehbaren Exposition von immundefizienten Patienten mit erregerhaltigem Material kann im Einzelfall eine primäre Prophylaxe – je nach Erreger mit Fluconazol oder Itraconazol – erwogen werden.

Ein weiterer weltweit vorkommender Erreger schwerer Pilzinfektionen bei HIV-Patienten, *Sporothrix schenkii*, tritt durch kutane Läsionen ein. Das Risiko lässt sich durch das Tragen von Handschuhen bei Arbeiten mit Pflanzen, Heu oder Torf vermindern.

Sexuell übertragene Infektionen

Das Risiko sexuell übertragbarer Erkrankungen ist bei Reisenden deutlich erhöht (Richens 2006). In Deutschland schätzt man, dass 5-10 % der hiesigen HIV-Infektionen während sexueller Aktivitäten im Urlaub erworben wurden. HIV-infizierte Reisende sollten auf ihre besonderen Risiken bei venerischen Infektionen und die zusätzliche Gefahr einer HIV-Superinfektion hingewiesen werden.

Sonstige Parasiten

Folgende parasitäre Erreger sind für reisende HIV-Infizierte relevant:

- *Strongyloides stercoralis*, ein in weiten Teilen der Tropen und Subtropen vorkommender Nematode, wird durch kutane Invasion von Larven bei Kontakt mit kontaminiertem Boden übertragen. Bei HIV-Patienten besteht die Gefahr eines sogenannten Hyperinfektionssyndroms mit hoher Letalität (Gompels 1991). Neben der HIV-Infektion sind Kortikosteroide ein wichtiger Risikofaktor, da sie die Reifung der Wurmlarven im Darm des Patienten beschleunigen können und so den Autoinfektionszyklus triggern.
- *Trypanosoma cruzi,* der Erreger der Chagas-Krankheit, ist in Lateinamerika endemisch und wird durch Raubwanzen übertragen. Bei HIV-Patienten mit erheblichem Immundefekt kann es zu einer Reaktivierung der oft jahrelang persistierenden Infektion kommen. Oft ist das ZNS betroffen, die Läsionen ähneln bildmorphologisch einer zerebralen Toxoplasmose (Rocha 1994).
- *Babesia sp.* sind weltweit vorkommende, durch Zecken übertragene Protozoen, die ein breites Spektrum von Wirbeltieren befallen. Lebensbedrohliche Erkrankungen, die klinisch einer Malaria ähneln, treten gehäuft bei HIV-Patienten mit reduziertem Immunstatus auf (Falagas 1996).
- Freilebende Amöben (*Acanthamoeba sp.* und *Balamuthia mandrillaris*) sind weltweit vorkommende Bewohner von Feuchtbiotopen und können bei HIV-Patienten eine meist letal verlaufende granulomatöse Enzephalitis sowie schwere lokale Infektionen von Haut und Hornhaut verursachen (Sison 1995).

Medizinische Probleme nach der Reise

Angesichts der beschriebenen Infektionen sollte jede Erkrankung, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer Reise steht, umgehend abgeklärt werden. Die Seltenheit vieler Tropenerkrankungen führt oft zu einer verzögerten Diagnose. So vergingen in einer eigenen Analyse im Median 85 Tage vom Erkrankungsbeginn bis zur Diagnose einer viszeraler Leishmaniasis (Weitzel 2005). Darüber hinaus manifestieren sich Tropenerkrankungen bei HIV-Koinfektion oftmals atypisch (Karp 1999). Die ohnehin sehr breite Differentialdiagnose bei HIV-Patienten mit infektiösen Erkrankungen ist nach Auslandsreisen noch komplexer und bedarf einer engen Kooperation zwischen HIV-Spezialisten und Tropenmedizinern.

Literatur

1. Andrews KT, Fairlie DP, Madala PK, et al. Potencies of human immunodeficiency virus protease inhibitors in vitro against Plasmodium falciparum and in vivo against murine malaria. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 639-48. http://amedeo.com/lit.php?id=16436721
2. Falagas ME, Klempner MS. Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. Clin Infect Dis 1996; 22: 809-12. http://amedeo.com/lit.php?id=8722936
3. Frädrich A. Reisemedizinische Informationen im Internet: Cook it, peel it or leave it. Deutsches Ärzteblatt 2000; 97 (Supplement: Praxis Computer): 26-8. (Accessed November 11, 2004, at http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=23275)
4. Gompels MM, Todd J, Peters BS, Main J, Pinching AJ. Disseminated strongyloidiasis in AIDS: uncommon but important. AIDS 1991; 5: 329-32. http://amedeo.com/lit.php?id=2059374
5. Harms G, Schonian G, Feldmeier H. Leishmaniasis in Germany. Emerg Infect Dis 2003; 9: 872-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12890332
6. Hayes C, Elliot E, Krales E, Downer G. Food and water safety for persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2003; 36 (Suppl 2): S106-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12652380
7. Kaplan JE, Hu DJ, Holmes KK, Jaffe HW, Masur H, De Cock KM. Preventing opportunistic infections in human immunodeficiency virus-infected persons: implications for the developing world. Am J Trop Med Hyg 1996; 55: 1-11. http://amedeo.com/lit.php?id=8702012
8. Karp CL, Neva FA. Tropical infectious diseases in HIV-infected patients. CID 1999; 28: 947-63. http://amedeo.com/lit.php?id=10452619
9. Kemper CA, Linett A, Kane C, Deresinski SC. Frequency of Travel of Adults Infected with HIV. J Travel Med 1995; 2: 85-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9815367
10. Khaliq Y, Gallicano K, Tisdale C, Carignan G, Cooper C, McCarthy A. Pharmacokinetic interaction between mefloquine and ritonavir in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 2001; 51: 591-600. http://amedeo.com/lit.php?id=11422019
11. Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. AIDS 2005; 19: 995-1005.
12. Moss WJ, Griffin DE. Global measles elimination. Nat Rev Microbiol 2006; 4: 900-908. http://amedeo.com/lit.php?id=17088933
13. Moss WJ, Monze M, Ryon JJ, Quinn TC, Griffin DE, Cutts F. Prospective study of measles in hospitalized, human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected children in Zambia. Clin Infect Dis 2002; 35: 189-96. http://amedeo.com/lit.php?id=12087526
14. Parikh S, Gut J, Istvan E, et al. Antimalarial activity of human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 2983-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15980379
15. Richens J. Sexually transmitted infections and HIV among travellers: a review. Travel Med Infect Dis 2006; 4: 184-95. http://amedeo.com/lit.php?id=16887740
16. Rocha A, de Meneses AC, da Silva AM, et al. Pathology of patients with Chagas' disease and acquired immunodeficiency syndrome. Am J Trop Med Hyg 1994; 50: 261-8.
17. Salit IE, Sano M, Boggild AK, Kain KC. Travel patterns and risk behaviour of HIV-positive people travelling internationally. CMAJ 2005; 172: 884-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15795409
18. Savarino A, Lucia MB, Rastrelli E, et al. Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 35: 223-32. http://amedeo.com/lit.php?id=15076236
19. Schippers EF, Hugen PW, den Hartigh J, et al. No drug-drug interaction between nelfinavir or indinavir and mefloquine in HIV-1-infected patients. AIDS 2000; 14: 2794-5.
20. Simons FM, Cobelens FG, Danner SA. Common health problems in HIV-infected travelers to the (sub)tropics. J Travel Med 1999; 6: 71-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10381957
21. Sison JP, Kemper CA, Loveless M, McShane D, Visvesvara GS, Deresinski SC. Disseminated acanthamoeba infection in patients with AIDS: case reports and review. Clin Infect Dis 1995; 20: 1207-16. http://amedeo.com/lit.php?id=7620001
22. Weitzel T, Muhlberger N, Jelinek T, et al. Imported leishmaniasis in Germany 2001-2004: data of the SIMPID surveillance network. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 471-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15997368

Links

http://www.cdc.gov/travel/

http://www.crm.de/

http://www.tropenmedicus.de/

http://www.fitfortravel.de

Tropenmedizinische Institutionen in Deutschland

http://dtg.org/institut.html

Malariaprophylaxe und -therapie:

http://www.dtg.org/malaria.html#251

http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/042-001.htm

Einreisebestimmungen bei HIV-Infektion

www.aidsnet.ch/linkto/immigration

http://travel.state.gov/travel/HIVtestingreqs.html

Trinkwasser, Mückenschutz

http://www.cdc.gov/travel/foodwater.htm

http://www.cdc.gov/travel/mosquito_tick_protection.htm

Teil 5

Spezielle Probleme der HIV-Medizin

20. HIV und HBV/HCV-Koinfektionen

Jan-Christian Wasmuth und Jürgen Rockstroh

HIV und HCV–Koinfektion

Epidemiologie und Transmissionswege

Aufgrund gleicher Transmissionswege (parenteral, sexuell, vertikal) kommen HIV/HCV-Doppelinfektionen häufig vor. In Deutschland sind etwa 6.000 (entspricht 15 % der HIV-Infizierten), in den USA 240.000 Menschen (30 %) mit beiden Viren infiziert. In einigen Ländern Europas sind die Raten noch höher. So sind in Spanien aufgrund der hohen Zahl von i.v.-Drogenkonsumenten mindestens 50 % der 130.000 HIV-Infizierten HCV-positiv. Mehr als 90 % sind dabei auch HCV-RNA positiv, d. h. haben eine chronische Hepatitis C.

Da HCV bei Blut-Blut-Kontakten rund zehnmal infektiöser als HIV ist, sind besonders intravenös Drogenabhängige und Empfänger von Blutprodukten von einer Doppelinfektion betroffen. Bei Nadelstichverletzungen besteht nach Exposition mit HCV-kontaminiertem Blut eine Transmissionswahrscheinlichkeit von 2–8 % (0,3 % bei HIV!). Die sexuelle Transmission von HCV ist dagegen deutlich seltener als die Übertragung von HBV oder HIV (Transmissionsrisiko < 1 %). HCV ist daher bei homosexuellen Männern selten und eine Doppelinfektion in dieser Gruppe bei weitem nicht so häufig. Allerdings wurden zuletzt Häufungen akuter Hepatitis C bei homosexuellen Männern in London, Paris und Berlin beobachtet - eine sexuelle Übertragung ist durchaus möglich und hängt offenbar von der Zahl der Partner und der Art der sexuellen Kontakte ab (Vogel 2005). Etwa 4-8 % der HIV-infizierten homosexuellen Patienten haben auch eine Hepatitis C. Die perinatale Transmission von Hepatitis C ist bei Immunkompetenten selten (< 1 %). Die Transmissionsrate steigt aber mit zunehmender Immundefizienz deutlich an, wenn die Mütter gleichzeitig HIV-infiziert sind. Sie wird auf bis zu 20 % geschätzt. Auf der anderen Seite liegt offensichtlich unter HAART kein erhöhtes Risiko einer materno-fetalen Transmission vor (< 3 % in Kombination mit Kaiserschnitt; Pembrey 2005).

Klinischer Verlauf, Wechselwirkungen HIV und HCV

Der klinische Verlauf einer Hepatitis C bei Koinfektion wird durch die HIV-assoziierte Immunsuppression bestimmt. Mit fortschreitender Immunsuppression wird der Verlauf der Hepatitis C beschleunigt. Die Latenzperiode bis zum Auftreten eines Leberversagens oder eines Leberkarzinoms bei koinfizierten Patienten beträgt etwa 10-20 Jahre; bei HCV-Monoinfektion beträgt sie etwa 30-40 Jahre. Durch die verbesserte HIV-Therapie steigt die Wahrscheinlichkeit, ein Leberversagen zu „erleben“. Die Hepatitis-assoziierte Mortalität hat erheblich zugenommen, in einigen Zentren ist das Leberversagen die häufigste Todesursache bei HIV-infizierten Patienten. Umgekehrt gibt es keinen sicheren Einfluss der Hepatitis C auf den Verlauf der HIV-Infektion, deren Progressionsgeschwindigkeit nicht verändert wird (Rockstroh 2005).

HAART ist in der Lage, durch die Verbesserung der Immunfunktion den ungünstigen Verlauf der Hepatitis C zu verbessern und, vor allem bei guter Immunrekon-

stitution, ein Leberversagen hinauszuzögern. Allerdings kann die Hepatitis C die Hepatotoxizität mancher antiretroviraler Substanzen verstärken - bis zu 10 % der Patienten müssen ihre Therapie wegen schwerer Hepatotoxizität beenden. Ein Risiko besteht vor allem bei DDI und D4T, die bei Koinfektion vermieden werden sollten. Auch Nevirapin und Tipranavir sollten mit Vorsicht eingesetzt werden. Nach Beginn einer HAART wird bei manchem koinfizierten Patienten temporär ein Transaminasenanstieg beobachtet. Grund dafür ist wahrscheinlich eine durch die verbesserte Immunlage verstärkte entzündliche Aktivität der Hepatitis C. Langzeitbeobachtungen legen dennoch den Schluss nahe, dass HAART den Verlauf der Hepatitis C günstig beeinflusst. Die Indikation zu einer HAART sollte daher bei allen koinfizierten Patienten geprüft werden.

Diagnostik

Die diagnostischen Tests bei Koinfizierten sind die gleichen wie bei HCV-Monoinfizierten (s. Tabelle 1). Während positive HCV-Antikörper (HCV-AK) die Exposition mit HCV beweisen, aber nicht zwischen einer ausgeheilten oder chronischen Hepatitis C unterscheiden, wird die Chronizität durch den Nachweis einer HCV-Virämie (d. h. HCV-RNA) gesichert. Zu beachten ist, dass es im Laufe der HIV-Infektion durch den Immundefekt zu einem Verlust der HCV-Antikörper kommen kann, auch wenn dieses Phänomen bei den heutigen Testverfahren selten geworden ist. Bei klinischem Verdacht oder weit fortgeschrittenem Immundefekt kann es daher sinnvoll sein, die HCV-RNA zu bestimmen, obwohl der HCV-AK-Test negativ ist. Das gilt auch bei Verdacht auf eine akute HCV-Infektion, da sich HCV-AK erst nach 1-5 Monaten nachweisen lassen.

Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion haben eine signifikant höhere HCV-Virämie als HCV-Monoinfizierte (im Durchschnitt eine Logstufe). Einen prognostischen Wert für den Verlauf der Hepatitis C hat die Höhe der Virämie jedoch nicht. Routinemäßige Verlaufskontrollen der HCV-RNA sind somit nicht notwendig. Allerdings gibt es Patienten, die mit zunehmendem Immundefekt ihre HCV-RNA verlieren und unter HAART wieder „HCV-Flares“ auch mit klinischen Symptomen entwickeln (Kim 2006). Daher ist um einen HAART-Beginn herum eine regelmäßige Messung möglicherweise sinnvoll. Ansonsten halten wir einmal jährliche Bestimmungen für angebracht.

Die HCV-Virämie beeinflusst nicht den Verlauf, sehr wohl aber das Therapieansprechen: Bei weniger als 800.000 IU/ml ist die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs wesentlich höher als über 800.000 IU/ml (800.000 IU/ml entsprechen je nach Test etwa 2 Mio Kopien/ml).

Der Therapieerfolg wird auch durch den HCV-Genotyp beeinflusst. Bislang sind sechs Genotypen mit zahlreichen Subtypen bekannt, die regional unterschiedlich verteilt sind. In Europa dominieren die Genotypen 1 und 3, in Afrika 4 und 5, in Asien der Genotyp 6. Besonders die Genotypen 2 und 3 sind mit einem signifikant besseren Ansprechen einer Interferontherapie assoziiert. Doppelinfektionen mit verschiedenen Genotypen sind möglich, aber selten. Vor einer Behandlung sollte der Genotyp bestimmt werden.

Die Bestimmung des Fibrosegrades ist sehr wichtig, um anhand der vorhandenen Leberschädigung die Dringlichkeit einer Therapieindikation einzuschätzen. Unter den nicht-invasiven Verfahren ist das Fibroscan-System von besonderem Interesse,

das mit einer neuartigen Technik (Transelastographie) die Lebersteifheit bestimmt, die wiederum unmittelbar mit dem Fibrosegrad korreliert. Durch diese nicht-invasiven Verfahren wird die Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn einer HCV-Therapie neu definiert werden müssen. Auch die derzeit noch empfohlene Verlaufsüberwachung durch wiederholte Biopsien, wird – wenn keine Therapie durchgeführt wird – höchstwahrscheinlich einfacher und sicherer werden (vgl. Abbildung 1). Gemäß aktuellen Konsensusempfehlungen ist eine Behandlung ohne das Vorliegen einer Leberbiopsie indiziert bei Genotypen 2+3, bei Genotyp 1 mit niedriger HCV-Viruslast und fehlenden Kontraindikationen. Bei einem Biopsieresultat ohne signifikante Fibrose besteht in der Regel unabhängig vom Genotyp keine Notwendigkeit für eine sofortige Behandlung.

Es gibt verschiedene Klassifikationssysteme zur Beurteilung des Fibrosestadiums. In Europa ist der METAVIR-Score verbreitet, der den Fibrosegrad auf einer 5-Punkte Skala einteilt (0 = keine Fibrose, 1 = portale Fibrose ohne Septen, 2 = wenige Septen, 3 = zahlreiche Septen ohne Zirrhose, 4 = Zirrhose). Die Aktivität der Hepatitis wird anhand der Intensität nekroinflammatorischer Läsionen eingestuft (A0 = keine, A1 = milde, A2 = moderate, A3 = ausgeprägte Aktivität). Bei einem Fibrosegrad F2-F4 wird eine Therapie empfohlen, während bei F0 und F1 abgewartet werden kann (s.u.).

Bei klinischem Verdacht können zum Nachweis bzw. Ausschluss extrahepatischer Manifestationen (Vaskulitis, Glomerulonephritis, systemische Kryoglobulinämie) entsprechende Untersuchungen erforderlich sein (Hautbiopsie, Urindiagnostik, ggf. Nierenbiopsie, Kryoglobuline im Serum).

Ob Autoantikörper zum Ausschluss von Autoimmunerkrankungen bestimmt werden sollen, wird kontrovers beurteilt. Die Ergebnisse sind schwer zu interpretieren: Bis zu 60 % aller Patienten mit einer Hepatitis C haben Autoantikörper wie ANA, RF, Anticardiolipin-AK, SMA, LKM1 als begleitendes Autoimmunphänomen ohne klinische Relevanz. Wenn während einer Interferon-Therapie die Titer solcher Autoantikörper steigen oder neu auftreten, besteht in der Regel auch kein Grund, die Therapie abzubrechen. Dennoch sollten vor einer Interferon-Therapie ANA, SMA, ANCA und LKM1-Autoantikörper als Hinweis für eine mögliche Autoimmunhepatitis bestimmt werden. Patienten mit positivem Befund müssen sehr sorgfältig beobachtet werden, da sich die Leberfunktion unter Interferon als Zeichen einer manifesten Autoimmunhepatitis verschlechtern kann. In diesen Fällen sollte Interferon abgesetzt werden. Über eine eventuelle immunsuppressive Therapie kann nur im Einzelfall entschieden werden.

Vor einer Behandlung mit Interferon sollte immer auch TSH bestimmt werden, um eine Schilddrüsenerkrankung auszuschließen. Falls eine Euthyreose besteht, reichen TSH-Verlaufskontrollen in 12-wöchigen Abständen. Bei Hypothyreose empfiehlt sich die Substitution mit L-Thyroxin, bei Hyperthyreose eine thyreostatische Therapie vor der Interferon-Therapie. Bei adäquater Behandlung kann Interferon unter engmaschiger TSH-Kontrolle (alle 4 Wochen) meist ohne Probleme gegeben werden. Etwa 5 % der Patienten entwickeln eine Schilddrüsenfunktionsstörung unter Interferon, die meist in den ersten drei Monaten auftritt. Während Interferon bei Hypothyreose in der Regel unter L-Thyroxin-Substitution fortgesetzt werden kann, brechen die meisten Experten die Behandlung bei Erstmanifestation einer Hyperthyreose ab, obwohl auch hier im Einzelfall eine Fortsetzung möglich ist. Meist

bilden sich Schilddrüsenfunktionsstörungen nach Absetzen von Interferon zurück, sie können jedoch auch persistieren.

Bis zu 12 % der Patienten mit einer Hepatitis C haben Schilddrüsen-Autoantikörper bereits vor der Interferontherapie (Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase = Anti-TPO-AK, Thyreoglobulin-AK und TSH-Rezeptorautoantikörper = TRAK). Diese Patienten haben ein sehr hohes Risiko, dass sich die Schilddrüsenfunktion unter Interferon verschlechtert. Wenn möglich, sollten Schilddrüsen-Autoantikörper bei allen Patienten (wenigstens jedoch bei auffälligem TSH) vor Therapiebeginn gemessen werden, um einen Ausgangswert zu haben und ein Monitoring zu ermöglichen.

Wenn die Hepatitis C nicht behandelt wird, sollten alle 6-12 Monate das α-Fetoprotein (AFP) bestimmt und die Leber sonographiert werden, um ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) rechtzeitig zu entdecken. Dies gilt vor allem für Patienten mit F3/F4-Fibrose. Da der Verlauf bei HIV-Koinfektion jedoch erheblich beschleunigt sein kann und 10-30 % der Patienten auch ohne Zirrhose ein HCC entwickeln, sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen für alle Patienten erwogen werden. Einige Experten empfehlen auch kürzere Intervalle, die sich erfahrungsgemäß in der Praxis jedoch kaum durchhalten lassen.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Diagnostik der Hepatitis C bei HIV-Koinfektion

Zur Diagnosestellung
HCV-AK (positiv 1-5 Monate nach Infektion, evtl. Verlust bei Immunssuppression)
HCV-RNA (Höhe hat keinen Einfluß auf Verlauf, aber auf das Therapieansprechen)
Zur Beurteilung des Leberstatus
Bestimmung des Fibrosegrades (z. B. Fibroscan, Leberbiopsie)
Parameter der Lebersynthese (z. B. Gerinnung, Eiweiß, Albumin, CHE)
Halbjährliche Sonographien und AFP-Bestimmung
Vor Beginn einer Behandlung
HCV-Genotyp
Autoantikörper (ANA, SMA, ANCA und LKM1)
TSH, ggf. Schilddrüsen-Autoantikörper
Während einer Behandlung
Blutbild und Transaminasen alle 2-4 Wochen
HCV-RNA alle 12 Wochen
Immunstatus alle 12 Wochen
TSH alle 12 Wochen

Therapie

Die wichtigsten Gründe für eine Behandlung der Hepatitis C sind der ungünstige Verlauf der Hepatitis bei HIV-Koinfektion, die steigende Lebenserwartung bei erfolgreicher Behandlung von HIV, die aus beiden Faktoren resultierende erhöhte Mortalität als Folge der Lebererkrankung und auch das erhöhte Risiko für eine Hepatotoxizität der HAART. Kürzlich wurde erstmals gezeigt, dass aus einer erfolgreichen Behandlung tatsächlich ein Überlebensvorteil resultiert.

Ziel ist die dauerhafte Negativierung der HCV-RNA, also eine Heilung. Diese sogenannte "sustained response" ist definitionsgemäß eine negative HCV-RNA sechs Monate nach Ende der Behandlung.

Eine negative HCV-RNA zum Behandlungsende wird „end of treatment response“ genannt. Eine Normalisierung der Transaminasen gilt als „biochemical response“, sie korreliert jedoch nicht mit dem klinischen Verlauf. Bei fehlendem Ansprechen spricht man von einer „non response“. Im Folgenden ist bei den Ansprechraten stets die "sustained response" gemeint, da nur sie eindeutig mit Rückbildung von Leberfibrose und extrahepatischen Manifestationen sowie der Verhinderung weiterer Transmissionen assoziiert ist.

Wird eine einmal negative HCV-RNA zu einem späteren Zeitpunkt wieder nachweisbar, spricht man von einem „Relapse“, einem Rückfall. Die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls ist in den ersten Monaten nach Behandlungsende am größten und sinkt dann stetig ab. Die HCV-RNA wird daher sechs Monate nach Ende der Behandlung bestimmt. Da in Einzelfällen noch Jahre später ein Relapse vorkommen kann, sind auch später regelmäßige Verlaufskontrollen sinnvoll (Transaminasen; HCV-RNA bei Verdacht auf Relapse).

Behandelt wird die Hepatitis C mit einer Kombination aus pegyliertem Interferon und Ribavirin. Damit lassen sich Ansprechraten um 50 % erzielen (Torriani 2004, Nuñez 2006). Die Ansprechraten bei Patienten mit den Genotypen 2 und 3 sind deutlich besser (etwa 80 %) als bei Patienten mit den Genotypen 1 und 4 (etwa 40 %). Die Behandlungsdauer bei HIV-Infektion beträgt derzeit für alle Genotypen 48 Wochen, wobei es Hinweise für verbesserte Ansprechraten bei einer längeren Therapiedauer insbesondere für die ungünstigen Genotypen 1 und 4 gibt (Nuñez 2006). Bei sehr gutem Ansprechen (HCV-RNA negativ bei Woche 4) könnte allerdings zumindest bei Patienten mit Genotyp 2 und 3 auch eine kürzere Therapiedauer möglich sein. Eine Individualisierung der Therapiedauer ist in der nächsten Zeit zu erwarten. Bei Patienten mit Zirrhose ohne Möglichkeit einer Interferon-Therapie ist eine Lebertransplantation eine mögliche Option (siehe *Organtransplantation*, Seite 557).

Befürchtungen, eine Interferon-Behandlung könne den HIV-Verlauf negativ beeinflussen, haben sich in keiner Studie bestätigt. Im Gegenteil – durch einen eigenen antiviralen Effekt von Interferon wird in der Mehrzahl der Patienten eine nachweisbare HI-Viruslast weiter supprimiert. Durch eine vorübergehende Leukopenie können die absoluten CD4-Zellen zwar etwas fallen, in der Regel steigen die prozentualen Werte jedoch. Bislang wurde in keiner Therapiestudie eine signifikante Verschlechterung der HIV-Infektion beobachtet (Soriano 2004).

Bislang unbefriedigend sind die Optionen für Patienten mit Non-Response oder Relapse. Bei vorheriger Interferon-Monotherapie kann eine Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin versucht werden. Nach erfolgloser PEG-Interferon-Therapie gibt es derzeit keinen Standard. Neben einer erneuten Behandlung (bei schlechter Adhärenz oder ungenügendem Nebenwirkungsmanagement während der ersten Behandlung sinnvoll) wurden in Einzelfällen gute Erfahrungen mit einer Dreifachkombination von PEG-Interferon, Ribavirin und Amantidin (2 x 100 mg/Tag) gemacht, für die es allerdings keine ausreichenden Daten gibt. HCV-spezifische Proteasehemmer und Polymerasehemmer werden in den nächsten Jah-

ren eine gezielte Behandlung der Hepatitis C ermöglichen - die Entwicklungen dazu bei HCV-Monoinfizierten sind sehr vielversprechend.

Praktisches Vorgehen

Bei HIV/HCV-Koinfektion gelten folgende Therapieempfehlungen:

Indikation und Kontraindikationen

Da die HIV-Infektion den Verlauf einer Hepatitis C beschleunigt und das Risiko einer Hepatotoxizität unter HAART höher ist, sollte die Indikation bei **jedem** Patienten mit einer bekannten HIV/HCV-Koinfektion überprüft werden. Als Anhalt kann der Algorithmus von Abbildung 1 dienen.

Eine Behandlung sollte insbesondere diskutiert werden bei einer bioptisch gesicherten Fibrose Grad F2-F4. Auch extrahepatische Manifestationen der Hepatitis C gelten als Therapie-Indikation (Vaskulitis, Glomerulonephritis, systemische Kryoglobulinämie). Folgende Faktoren sind mit einem günstigeren Ansprechen der Therapie assoziiert:

HCV-RNA < 800 000 IU/ml (+ Genotyp 1)

HCV Genotyp 2+3

Alter < 50 Jahre

Histologisch geringe Fibroserate

Normale γ-GT

Stabile HIV-Infektion

Dann sollten Kontraindikationen überprüft werden. Die wichtigsten sind:

Dekompensierte Leberzirrhose oder Dekompensation in der Anamnese (nicht aber kompensierte Zirrhose, d. h. CHILD A-Zirrhose!)

Leukopenie (<1.500/µl)

Thrombozytopenie (< 50.000/µl)

Anämie (< 10 g/dl)

Schwere, bislang unbehandelte Schilddrüsen-Funktionsstörungen

CD4-Zellen < 200/µl (relative Kontraindikation, siehe unten)

Schwere psychiatrische Erkrankungen

Symptomatische Herzerkrankungen

Aktive opportunistische Infektionen

Aktiver Drogen- oder Alkoholkonsum

HIV-Therapie mit DDI (auch AZT und D4T sollten gemieden werden)

Methadon- bzw. Polamidonsubstitution gelten **nicht** als Kontraindikation, wenn eine gute Betreuung gewährleistet ist. Patienten mit aktivem Drogen- oder Alkoholkonsum sollten zunächst in entsprechenden Programmen betreut werden.

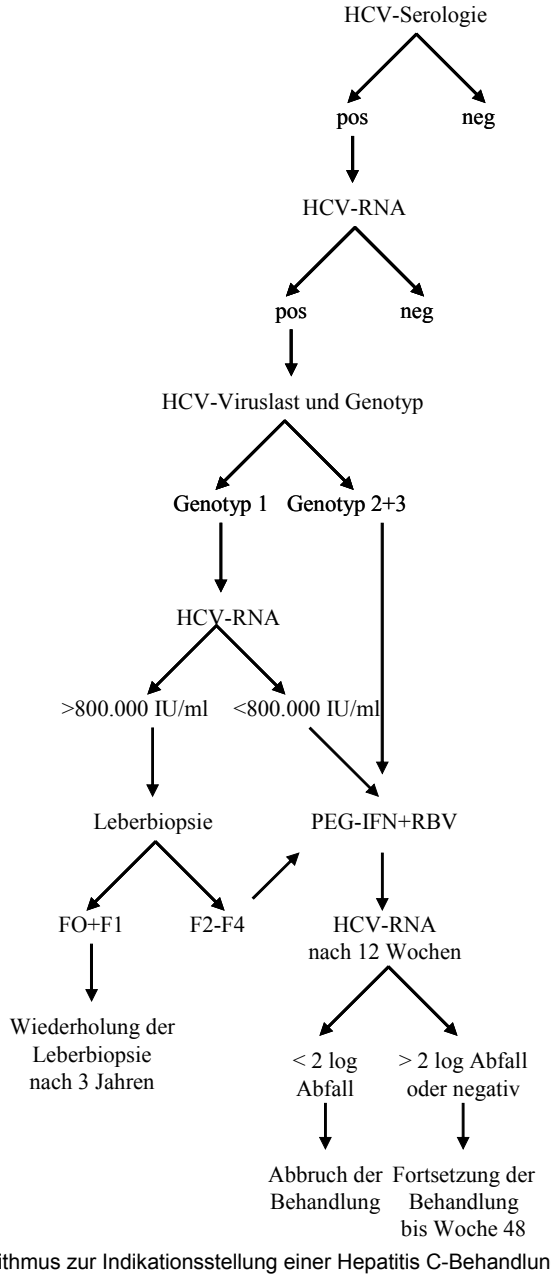


Abbildung 1: Algorithmus zur Indikationsstellung einer Hepatitis C-Behandlung bei HIV-Infektion

PEG-IFN, pegyliertes Interferon; RBV, Ribavirin – Modifiziert nach Soriano 2004 und Rockstroh 2004

Therapiezeitpunkt

Sofern eine Entscheidung für die HCV-Behandlung gefallen ist, müssen Immunstatus und die aktuelle antiretrovirale Therapie berücksichtigt werden. Dabei bietet sich folgendes Schema an:

Patienten ohne HAART

Wenn möglich, HCV vor HIV behandeln. Gründe: Hepatotoxizität der HAART, und eine evtl. beeinträchtigte Immunrekonstitution durch die Hepatitis C; eine bessere Compliance; Vermeidung von Medikamenteninteraktionen.

Liegen die CD4-Zellen über 350/µl und die Viruslast unter 50.000 Kopien/ml, kann die Therapie ohne Bedenken begonnen werden. Umstritten ist, ob bei hoher Viruslast (> 50.000 Kopien/ml) erst eine HAART eingeleitet werden sollte.

Liegen die CD4-Zellen zwischen 200 und 350/µl, kann die Therapie erfolgreich sein, wenn die HIV-RNA unter 5.000 Kopien/ml liegt. Liegt sie darüber, sollte zunächst über den Beginn einer HAART nachgedacht werden.

Liegen die CD4-Zellen unter 200/µl, besteht eine relative Kontraindikation. Es sollte zunächst eine HAART begonnen werden. Bei adäquatem CD4-Zellanstieg kann erneut über eine Interferontherapie nachgedacht werden.

Bei Patienten mit HAART

Liegen die CD4-Zellen über 350/µl und ist die Viruslast unter der Nachweisgrenze, kann die Behandlung begonnen werden.

Liegen die CD4-Zellen zwischen 200/µl und 350/µl und die Viruslast konstant unter der Nachweisgrenze, sollte die Entscheidung abhängig von der Gesamtsituation getroffen werden. Dabei werden u.a. Schweregrad der Hepatitis, HCV-Genotyp und Status der HIV-Infektion berücksichtigt.

Liegen die CD4-Zellen unter 200/µl, liegt eine relative Kontraindikation vor. Es ist eine Ermessensfrage, ob dennoch eine Interferontherapie gewagt werden soll (bei voraussichtlich schlechtem Ansprechen und der Gefahr eines weiteren Sinkens der CD4-Zellen durch die Interferongabe).

Falls erforderlich, sollte die ART einige Wochen vorher modifiziert werden. DDI ist bei gleichzeitiger HCV-Therapie kontraindiziert (Pankreatitis, mitochondriale Toxizität, Leberdekompensation). Wenn möglich, sollte auch auf AZT und D4T verzichtet werden, um additive Toxizitäten zu vermeiden (AZT: Anämie und Leukopenie; D4T: mitochondriale Toxizität). Vor HAART-Umstellung ist jedoch zu prüfen, ob der Behandlungserfolg der ART nicht gefährdet wird. In solchen Fällen sollte die HCV-Behandlung erst begonnen werden, wenn die klinische Situation stabil ist (gute Virussuppression) und Nebenwirkungen eingeschätzt bzw. behandelt werden können.

Behandlungsschema

Standardtherapie ist die Kombination von PEG-Interferon mit Ribavirin und zwar unabhängig vom Genotyp für 48 Wochen (Rockstroh 2004, Alberti 2005).

Als PEG-Interferon sind derzeit PEG-Intron® und Pegasys® zugelassen. PEG-Intron® wird körpergewichtsadaptiert in einer Dosis von 1,5 µg/kg subkutan verabreicht. Pegasys® wird in einer festen Dosis von 180 µg subkutan gespritzt. Beide Substanzen werden einmal pro Woche appliziert, beide müssen im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Nach aktuellen Konsensus-Emfehlungen sollte Ribavirin in einer Dosis von täglich 800 mg bei den Genotypen 2 und 3 eingenommen werden, während die Genotypen 1 und 4 mit täglich 1000-1200 mg behandelt werden sollten. Die Kapseln können einmal pro Tag genommen, jedoch auch über den Tag verteilt werden. Die Kosten der Therapie werden bislang problemlos von den Krankenkassen übernommen (Für 48 Wochen Peg-Interferon ca. 12.000 Euro, Ribavirin ca. 9.000 Euro).

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sowohl Interferon als auch Ribavirin potentiell teratogen sind. Eine zuverlässige Verhütung bis mindestens sechs Monate nach der Behandlung ist daher wichtig.

Alle Patienten müssen während der Behandlung klinisch überwacht werden, am Anfang alle 2 Wochen, später mindestens alle 4 Wochen. Zu den Laborkontrollen gehören (s. Tabelle 1):

Ein komplettes Blutbild und Transaminasen alle 2-4 Wochen

Schilddrüsenfunktion alle 12 Wochen (bei Funktionsstörungen häufiger)

Immunstatus alle 12 Wochen

Patienten mit D4T-Komedikation alle vier Wochen Laktat

Die HCV-RNA als wichtigster Erfolgsparameter wird nach 12 Wochen zur Entscheidung über die Behandlungsdauer bestimmt. In der Praxis wird sie aber oft bereits nach vier oder acht Wochen gemessen, weil es Motivation für die weitere Therapie ist, wenn man ein Ansprechen beobachtet.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Therapieansprechen. Wenn die HCV-RNA nach 12 Wochen um mindestens 2 Logstufen gefallen oder bereits negativ ist, kann die Behandlung für die Gesamtdauer von 48 Wochen (unabhängig vom Genotyp) fortgesetzt werden. Ist die HCV-RNA nicht um 2 Logstufen gefallen, sollte die Therapie abgebrochen werden, weil dann kein langfristiges Ansprechen zu erwarten ist. Möglicherweise könnte eine Verlängerung der Therapie, insbesondere bei Genotyp 1 und 4 die Relapse-Häufigkeit verringern (Nuñez 2006).

Nebenwirkungsmanagement

Das Management von Nebenwirkungen ist oft für den Therapieerfolg entscheidend (s. Tabelle 2). Die hohe Abbruchrate von bis zu 30 % in vielen (älteren) Studien war nicht zuletzt auf mangelnde Erfahrung zurückzuführen. Durch ein suffizientes Management lassen sich die Abbruchraten auf etwa 15 % senken und damit die Erfolgsraten erheblich erhöhen. Hilfreich ist oft der Hinweis, dass die Nebenwirkungen nach Absetzen der Therapie wieder verschwinden.

Vor Beginn sollten Patienten ausführlich über die zu erwartenden Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Explizit sollte auf folgende Punkte hingewiesen werden:

Fast alle Patienten werden zu Beginn grippeähnliche Symptome oder eine Einschränkung des Allgemeinbefindens verspüren. Da die Schwere dieser Symptome nicht vorher abzuschätzen ist, sollten keine wichtigen privaten oder beruflichen Termine anstehen. Der behandelnde Arzt sollte in den ersten Tagen erreichbar sein. Zudem sollte Paracetamol verschrieben werden, das nach Bedarf dosiert wird (Einzeldosis: 1000 mg). Meist bessern sich die Symptome innerhalb der ersten zwei bis vier Wochen.

Die meisten Patienten vertragen die Therapie recht gut und können Alltagstätigkeiten uneingeschränkt nachgehen. Gerade zu Beginn ist die Arbeitsfähigkeit jedoch oft für einige Tage eingeschränkt. Selten bleiben die Nebenwirkungen so gravierend, dass die Arbeitsfähigkeit während der gesamten Behandlung eingeschränkt bleibt. Auch das sollte vorher besprochen werden.

Eine hämolytische Anämie durch Ribavirin, die sich bei bis zu 20 % der Patienten entwickelt, kann mit Epoetin alfa (Handelsname Erypo®) behandelt werden. Es gibt keine einheitlichen Dosierungsempfehlungen. Üblich sind etwa 100 IE/kg KG, die 3 Mal in der Woche subkutan gespritzt werden. Auch eine einmal wöchentliche Gabe von 40.000 IE bessert die Anämie unter Ribavirin signifikant (Sulkowski 2005). Es ist dabei zu bedenken, dass es sich um einen „off-label-use“ handelt und das Medikament teuer ist (6.000 IE kosten etwa 100 Euro). Alternativ kommen eine Dosisreduktion auf die Hälfte (Hb unter 10 g/dl) oder auch ein Absetzen von Ribavirin (Hb unter 8,5 g/dl) in Frage. Allerdings sollte die früher häufige Dosisreduktion erst vorgenommen werden, wenn Epoetin nicht greift, da eine höhere Ribavirin-Dosierung eindeutig mit einem verbesserten Ansprechen assoziiert ist. Die Einnahme von 5 mg Folsäure/Tag wird empfohlen, um die Hämatotoxizität zu mildern.

Möglicherweise kann eine Interferon-induzierte Leukopenie durch die Gabe von G-CSF (z. B. Neupogen®) abgemildert werden. Die Erfahrungen sind allerdings noch sehr begrenzt. Um die Interferon-Dosis trotz Leukopenie beibehalten zu können und damit den nicht zu gefährden, erscheint diese Empfehlung gerechtfertigt – allerdings erst ab Neutrophilen < 500/µl! Die G-CSF-Dosis muss individuell ermittelt werden. Da meist keine originäre Blutbildungsstörung vorliegt, reichen erfahrungsgemäß niedrige Dosierungen (z. B. Neupogen® 30 Mio IE 1x/Woche).

Psychische Nebenwirkungen sollten bei jeder Visite evaluiert werden. Dabei kann auch die Fremdanamnese von z. B. Familienangehörigen sehr hilfreich sein. Eine milde Depression unter Interferon kann mit gut verträglichen Antidepressiva behandelt werden (z. B. Paroxetin 20 mg täglich, Handelsname Seroxat®). Bei entsprechender Anamnese sollte eine prophylaktische Gabe von Paroxetin erwogen werden. Bei einer schweren Depression oder Suizidgedanken muß die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Ein häufig auftretender Gewichtsverlust kann durch eine Ernährungsberatung gemildert werden. Eine regelmäßige Ernährung (z. B. bei drogenabhängigen Patienten) sollte gewährleistet sein. Zu bedenken ist, dass eine Gewichtsabnahme auch auf eine Lipoatrophie hinweisen kann. Daher sollten Nukleosidanaloga mit einem geringeren Risiko einer Lipoatrophie verwendet werden.

Eine Schilddrüsenfunktionsstörung zwingt nicht immer zum Abbruch (s.o., Diagnostik). Meist entwickelt sich zunächst eine Hyperthyreose, die im Weiteren in eine Hypothyreose übergehen kann und bei deren Erstmanifestation die meisten Experten die Behandlung abbrechen. Bei raschem Absetzen ist die Prognose sehr gut. Wenn weiter therapiert wird, besteht die Gefahr einer irreversiblen Hypothyreose und der Notwendigkeit einer lebenslangen Hormonsubstitution. Bei vorbestehender Hypothyreose kann die Therapie fast immer unter L-Thyroxin-Substitution fortgesetzt werden.

Tabelle 2: Wichtigste Nebenwirkungen unter PEG-interferon/Ribavirin und ihre Behandlung

Nebenwirkung	Behandlung
Interferon-assoziiert	
Grippeähnliche Beschwerden	Paracetamol
Leukopenie, Thrombopenie	Dosisreduktion IFN, evtl. G-CSF
Psychische Veränderungen	Antidepressiva, Absetzen IFN
Gewichtsverlust	Regelmäßige Ernährung
Autoimmunphänomene	Absetzen IFN
Ribavirin-assoziiert	
Hämolyse	Folsäure, Erythropoetin, Dosisreduktion Ribavirin

Die Empfehlungen zur Therapie der Hepatitis C unterliegen einem kontinuierlichen Wandel. Bei Unklarheiten sollte Kontakt mit einem erfahrenen Zentrum aufgenommen werden. Aufgrund der Komplexität der HIV/HCV-Doppelinfektion sollte die Behandlung möglichst im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen. In Deutschland werden die klinischen Studien über die Klinische Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (KAAD) koordiniert. Ansprechpartner ist Herr Professor Dr. Jürgen Rockstroh, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel: 0228/287-16558. Über die KAAD können das nächstgelegene Behandlungszentrum und Studien vermittelt werden.

Akute Hepatitis C

In den vergangenen Jahren wurden zunehmend Fälle von akuter Hepatitis C bei homosexuellen Männern beobachtet. Dabei handelt es sich vorwiegend um Patienten, die sexuelle Kontakte mit sehr hohem Infektionsrisiko hatten (z. B. Verwendung von SexToys, Fisten). Die Diagnose der akuten Hepatitis C lässt sich aufgrund der langen Latenzzeit der Antikörperbildung nur anhand von Anamnese, erhöhten Transaminasen (die idealerweise zuvor normwertig waren) und Nachweis von HCV-RNA stellen.

Das optimale therapeutische Vorgehen ist unklar. Die bisher vorliegenden Daten zeigen bessere Ansprechraten von etwa 60 % (bei Genotyp 2/3 etwa 80 %) bei einer frühen Behandlung im Vergleich zur chronischen Hepatitis C, so dass eine Behandlung in der akuten Phase sinnvoll scheint (Vogel 2005). Auf der anderen Seite steht die „spontane“ Ausheilungsrate im Falle einer akuten Infektion, die möglicherweise höher ist als bislang angenommen. Folgendes Vorgehen könnte daher sinnvoll sein: Im Falle einer symptomatischen akuten Hepatitis C (insbesondere Ikterus), wird zunächst für 12 Wochen eine mögliche Ausheilung abgewartet. Wenn die Hepatitis C dagegen asymptomatisch ist und nur zufällig im Rahmen einer

Routineuntersuchung diagnostiziert wird, sollte sofort behandelt werden. Die Genotypen 2 und 3 werden mit PEG-IFN alleine, die Genotypen 1 und 4 mit einer Kombination von Ribavirin und PEG-IFN behandelt. Die Medikamente werden dabei wie bei der chronischen Hepatitis C dosiert. Die Behandlungsdauer beträgt immer 24 Wochen.

Aufgrund der wenigen Patienten mit akuter Hepatitis C und des sehr begrenzten Wissens sollten die Patienten in prospektiven Studien behandelt werden (Kontakt: Prof. Dr. J. Rockstroh, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel: 0228/287-16558).

Literatur

1. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. J Hepatol 2005; 42:615-624. http://amedeo.com/lit.php?id=15916745
2. Kim AY, zur Wiesch JS, Kuntzen T, et al. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. PLoS Med 2006; 3:e492. http://amedeo.com/lit.php?id=17194190
3. Nuñez M, Miralles C, Berdún MA, et al. The PRESCO trial: role of extended duration of therapy with pegylated interferon alfa-2a plus weight-based ribavirin dose in 389 HCV/HIV co-infected patients. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow 2006; PL13.1
4. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA, EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. J Hepatol 2005; 43:515-25. http://amedeo.com/lit.php?id=16144064
5. Rockstroh JK, Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. Lancet Infect Dis 2004; 4:437-44. http://amedeo.com/lit.php?id=15219554
6. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 2005; 192:992-1002. http://amedeo.com/lit.php?id=16107951
7. Sulkowski MS, Dieterich DT, Bini EJ, et al. Epoetin alfa once weekly improves anemia in HIV/Hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon/ribavirin: a randomized controled trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39:504-506. http://amedeo.com/lit.php?id=16010180
8. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. AIDS 2004,18:1-12. http://amedeo.com/lit.php?id=15090824
9. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. N Engl J Med 2004; 351:438-50. http://amedeo.com/lit.php?id=15282351
10. Vogel M, Biniek B, Jessen H, et al. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. J Viral Hepat 2005; 12:207-211. http://amedeo.com/lit.php?id=15720537

HIV und HBV–Koinfektion

Einleitung

Das Hepatitis B-Virus ist weltweit einer der häufigsten humanpathogenen Krankheitserreger. Bis zu 95 % aller HIV-infizierten Patienten haben eine Hepatitis B durchgemacht, etwa 10-15 % haben eine chronische Hepatitis B. In den USA leben etwa 100.000, in Deutschland etwa 2.800 HIV-infizierte Patienten mit chronischer Hepatitis B. Es bestehen deutliche Schwankungen zwischen Regionen und Risikogruppen.

HBV wird vor allem sexuell übertragen. Auch über Blut ist die Übertragung möglich, sie ist sogar deutlich wahrscheinlicher als die von HIV oder HCV: bei einer perkutanen Nadelstichverletzung liegt das Risiko bei 30 % (HCV ca. 2-8 %, HIV ca. 0,3 %).

Bei immunkompetenten Erwachsenen geht die HBV-Neuinfektion bei 2-5 % in eine chronische Hepatitis über. Bei HIV-Patienten ist die Wahrscheinlichkeit fünfmal höher. Grund dürfte die Immunsuppression sein, während virale Faktoren wie Höhe der HBV-Virämie oder der Genotyp wohl eher keine Rolle spielen.

Das Hepatitis B-Virus hat mit HIV einige Eigenschaften gemeinsam, obwohl es ein doppelsträngiges DNA-Virus ist. Nach dem Eintritt in den Hepatozyten wird die virale DNA in das Genom der Wirtszelle integriert. Die abgelesene virale RNA wird von der viralen HBV-Polymerase in virale DNA umgeschrieben und in die viralen Proteine transkribiert. Der Schritt der reversen Transkription kann wie bei HIV durch Nukleosidanaloga und Nukleotidanaloga inhibiert werden. Ähnlich wie bei HIV ist durch die Integration in das Wirtsgenom der Hepatozyten und eine Persistenz in latent infizierten Zellen keine Eradikation von HBV möglich.

Die Diagnose einer chronischen Hepatitis B wird bei HIV-infizierten Patienten genauso gestellt wie bei HIV-negativen. Die möglichen Konstellationen der serologischen Testergebnisse zeigt Tabelle 1. Das Screening umfasst HBs-Antigen, Anti-HBs und Anti-HBc. Wenn HBsAg positiv ist, werden zur weiteren Differenzierung HBeAg, anti-HBe und HBV-DNA bestimmt. Es ist umstritten, ob es eine so genannte latente oder okkulte Infektion gibt (kein Nachweis von HbsAg, aber HBV-DNA). Neuere Arbeiten konnten eine solche okkulte Infektion nicht nachweisen. Die Häufigkeit und klinische Bedeutung für koinfizierte Patienten bleibt weiterhin unklar.

Es wird empfohlen, bei chronischer Hepatitis B alle 6 bis 12 Monate α-Fetoprotein (AFP) zu bestimmen und die Leber zu sonografieren, um ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) rechtzeitig zu entdecken. Da 10 bis 30 % der Patienten auch ohne Zirrhose ein HCC entwickeln, gilt diese Empfehlung für alle Patienten.

Tabelle 1: Interpretation von serologischen HBV-Testergebnissen

Interpretation	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc	HBeAg	anti-HBe	HBV-DNA
Kein Kontakt mit HBV	–	–	–	–	–	–
Akute Infektion	+	–	+ (IgM)	+	–	+
Ausgeheilte Infektion mit Immunität	–	+	+ (IgG)	–	+	–
Chronische Hepatitis B	+	–	+ (IgG)	+	–	+
Latente/okkulte Infektion[1]	–	–	+ (IgG)	–	–	+
Pre-core Mutante	+	–	+ (IgG)	–	+	+
„Gesunder" Carrier	+	–	+ (IgG)	–	+	–
Immunität durch Impfung	–	+	–	–	–	–

[1]Kontrovers. Siehe Text.

Verlauf der Hepatitis B bei HIV-Infektion

Der Verlauf der chronischen Hepatitis B wird durch HIV negativ beeinflusst. Die Mortalität durch unmittelbar mit der Lebererkrankung assoziierte Ereignisse ist etwa 15-mal so groß wie bei HIV-negativen Patienten. Durch die Abnahme der HIV-Mortalität hat die leberassoziierte Mortalität zugenommen (Thio 2002, Konopnicki 2005). Zudem ist die Progression der Hepatitis B schneller und das Zirrhose-Risiko erhöht. Trotz dieser ungünstigen Einflüsse durch die HIV-Koinfektion nimmt die Hepatitis B zunächst oft einen milderen Verlauf - trotz gesteigerter Virusreplikation. Ursache dieses Paradoxons ist die eingeschränkte zelluläre Immunität, durch die die Virusreplikation zwar zunimmt, die Schädigung der Hepatozyten jedoch gleichzeitig abnimmt. So sind die Transaminasen bei HBV/HIV-koinfizierten Patienten häufig nur gering erhöht, die HBV-DNA dagegen höher als bei Immunkompetenten. Dementsprechend werden trotz niedrigerer Entzündungsaktivität häufiger Fibrosen und Zirrhosen beobachtet. Dieses Phänomen ist auch aus anderen immunsupprimierten Patientenpopulationen wie z. B. Organtransplantierten bekannt.

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Immunsuppression und der Kontrolle der Virusreplikation von HBV: Selbst in Fällen mit scheinbar ausgeheilter Hepatitis B (Anti-HBe positiv, HBV-DNA negativ) sind bei Verschlechterung des Immunsystems Reaktivierungen möglich. Interessanterweise wurden auch vereinzelt Reaktivierungen der Hepatitis B unter Immunrekonstitution nach Einleitung einer HAART beschrieben.

Im Gegensatz zum ungünstigen Einfluss auf die Hepatitis B hat eine HIV/HBV-Koinfektion wohl keinen signifikanten Einfluss auf die HIV-Infektion. Allerdings ist das Risiko einer Hepatotoxizität der HAART etwa dreimal höher. Inwieweit sich die Prognose koinfizierter Patienten durch HAART und HBV-Therapien verändert, ist offen. Nach einigen Studien scheint mit einer effektiven HBV-Behandlung die HBV-assoziierte Mortalität abzunehmen (z.B. französische GERMIVIC-Kohorte).

Prävention

Alle Patienten mit einer HIV-Infektion und negativer Hepatitis B-Serologie sollten unbedingt geimpft werden. Die Impfung kann allerdings weniger effektiv sein, und

etwa 30 % haben eine primäre Non-response (nur 2,5 % bei immunkompetenten Personen). Dies gilt insbesondere für Patienten mit weniger als 500 CD4-Zellen/µl, bei denen die Ansprechrate nur 33 % beträgt. Daher wird empfohlen, dass Patienten mit mehr als 500 CD4-Zellen/µl mit der üblichen Dosis geimpft werden (jeweils 20 µg; Monat 0, 1 und 12), während alle anderen ein intensiveres Schema erhalten sollten (jeweils 20 µg; Monat 0, 1, 2, und die letzte Dosis zwischen Monat 6 und 12). Bei Nichtansprechen (12 Wochen nach einem Impfzyklus überprüfen!) kann die Impfung mit der doppelten Dosis in vier Schritten wiederholt werden (jeweils 40 µg; Monat 0, 1, 6, und 12). Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten, sollten erst nach Einleitung einer ART gegen Hepatitis B immunisiert werden.

Da erfolgreich vakzinierte HIV-Patienten pro Jahr zu etwa 30 % ihre erworbene Immunität verlieren, sollte der anti-HBs-Status einmal jährlich überprüft werden und gegebenenfalls die Impfung aufgefrischt werden (wenn anti-HBs-Titer <100 U/l). Bei Patienten ohne erfolgreich Immunisierung sollte etwa einmal jährlich ein Screening auf Hepatitis B erfolgen, um eine Neuinfektion rechtzeitig zu erkennen.

HIV/HBV-koinfizierte Patienten, die negativ für Hepatitis A sind, sollten gegen Hepatitis A geimpft werden (Monat 0 und 6), da im Falle einer akuten Hepatitis A schwere oder fulminante Verläufe möglich sind. Bei Patienten, die HBV- und HAV-negativ sind, ist eine Kombinationsimpfung sinnvoll (Monat 0, 1 und 6).

Eine Aufklärung über Maßnahmen der Prävention (Safer-Sex, Vermeidung von Needle-Sharing usw.) sowie Empfehlungen zur Verhinderung einer Progression der Lebererkrankung sollte selbstverständlich sein. Diese sind die Vermeidung von Alkohol, Nikotin (umstritten) oder pflanzlichen Medikamenten, die hepatotoxisch sein können. Hepatotoxische Medikamente (z. B. tuberkulostatische Therapie) sollten mit entsprechender Vorsicht gegeben werden.

Neugeborene von Patientinnen mit einer chronischen Hepatitis B sollten Hepatitis B-Immunglobulin und eine aktive Immunisierung erhalten.

Therapie

Aufgrund der eingeschränkten Immunfunktion bei Koinfizierten ist die Behandlung der chronischen Hepatitis B problematisch. Eine Eradikation von HBV scheint aufgrund der Viruspersistenz in latent infizierten Zellen nicht möglich. Ein Verlust des HBsAg mit Bildung von protektiven Anti-HBs-Antikörpern ist ebenfalls kaum zu erreichen. Realistische Therapieziele sind daher eine Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe und die damit verbundene Suppression der HBV-DNA, eine Normalisierung der Transaminasen und die Verbesserung der Leberhistologie. Die Reduktion des Transmissionrisikos und möglicherweise der HAART-assoziierten Hepatotoxizität sind weitere potentielle Nutzen. Wie oben erwähnt, ist davon auszugehen, dass bei einer effektiven Hemmung der HBV-Replikation auch die HBV-assoziierte Mortalität abnimmt.

Medikamente mit Aktivität gegen HBV

Zu Verfügung stehen Nukleosidanaloga, Nukleotidanaloga und Interferon (siehe Tabelle 2). Da einige Nukleos(t)ide gleichzeitig gegen HIV wirken, werden HBV-wirksame Medikamente fast immer als Bestandteil der HAART eingesetzt, es sei denn, dass keine Behandlung der HIV-Infektion erforderlich ist. Gleichzeitig gegen

HIV und HBV wirken 3TC, FTC, Tenofovir und wahrscheinlich auch Entecavir. Nur gegen HBV wirken Adefovir und Telbivudin. Interferon, das bei der HBV-Monoinfektion als Standardtherapie gelten kann, spielt bei HBV/HIV-Koinfektion kaum eine Rolle.

Die antivirale Potenz, gemessen an der Reduktion der HBV-Replikation nach einem Jahr, kann in etwa so gewichtet werden: Entecavir > Telbivudin > Tenofovir > 3TC > Adefovir > FTC. Dabei lässt sich mit Entecavir eine Reduktion der HBV-Replikation um 7 Logstufen, mit Tenofovir um 6, mit 3TC um 5 und mit FTC um 3 Logstufen erreichen. Derzeit haben diese Unterschiede noch keinen Niederschlag in den Therapieempfehlungen gefunden, da unklar ist, ob ihnen eine klinische Relevanz zukommt.

Ein großes Problem ist die mögliche Resistenzentwicklung. So wird bei einer 3TC-Monotherapie eine Mutation im YMDD-Locus des Polymerase-Gens selektiert, die bei mindestens 20 % pro Jahr auftreten kann (bei Mutationen an dieser Stelle kann ähnlich wie bei der Pre-core-Mutante die Bildung von HBeAg unterbleiben). Zwischen 3TC, FTC, Entecavir und Telbivudin bestehen dabei mögliche Kreuzresistenzen, die teilweise durch eine Dosiserhöhung kompensiert werden können (z. B. wird Entecavir nach 3TC-Vorbehandlung höher dosiert). Adefovir und Tenofovir als Nukleotidanaloga haben dagegen andere Resistenzmechanismen und wirken auch noch nach Versagen der Nukleosidanaloga. Tenofovir scheint sogar noch nach Versagen einer Therapie mit Adefovir aktiv zu sein.

Möglicherweise kann eine Kombination von zwei HBV-wirksamen Medikamenten die Resistenzentwicklung hinauszögern oder gar verhindern. In kleinen Fallserien wurde bislang keine Entstehung von Resistenzen beschrieben, wenn ein Nukleosid- mit einem Nukleotidanalogon kombiniert wurde. Allerdings gibt es bislang keinen Nachweis dafür, dass eine Kombinationstherapie einen Vorteil in bezug auf die Wirksamkeit bringt. Wegen der potentiellen Nutzen und Erfahrungen aus der HIV-Therapie wird derzeit dennoch eine Kombinationstherapie empfohlen.

Die erforderliche Behandlungsdauer der Hepatitis B ist unklar. Da in aller Regel nicht von einer Eradikation auszugehen ist, ist vermutlich ähnlich wie bei HIV eine kontinuierliche Suppression erforderlich. Bei HIV/HBV-Koinfektion ist meist ohnehin eine kontinuierliche Behandlung der HIV-Infektion notwendig, so dass HBV-wirksame Medikamente dauerhaft in die HAART integriert werden.

Wenn HBV-wirksame Medikamente abgesetzt werden, kann das klinische Bild einer akuten Hepatitis auftreten. Dies kann bis zu fatalem Leberversagen führen. Jede Therapiepause bei HBV/HIV-koinfizierten Patienten muss daher sehr sorgfältig überlegt werden. Bei Wirkungsverlust eines HBV-Medikamentes kann es abgesetzt werden. In dieser Situation ist keine klinische Verschlechterung der Hepatitis zu erwarten.

Es ist zu bedenken, dass die Dosis aller eingesetzten Nukleos(t)idanaloga bei Niereninsuffizienz angepasst werden muss.

Interferon könnte die bevorzugte Therapieform in einer umschriebenen Gruppe von koinfizierten Patienten sein. Diese benötigen keine HAART und haben Marker für ein günstiges Therapieansprechen auf Interferon: Hohe CD4-Zellzahl, positivees HBeAg, erhöhte ALT, niedrige HBV-DNA. Die Behandlung mit Interferon ist aufgrund der Nebenwirkungen deutlich limitiert (siehe Hepatitis C, Seite 519 und Me-

dikamenten-Teil, Seite 701). Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung ist Interferon kontraindiziert, und bei fortgeschrittener Lebererkrankung sollte es mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden.

Als Alternative zur medikamentösen Therapie ist bei Leberzirrhose auch an eine Organtransplantation (Seite 557) zu denken.

Tabelle 2: Medikamente für die chronische Hepatitis B bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten

Medikament	Handelsname	Dosierung	Dauer der Therapie
Adefovir	Hepsera®	10 mg täglich	Wenigstens 12 Monate, möglicherweise lebenslang
FTC, Emtricitabin	Emtriva®, auch in Truvada®	200 mg täglich	Unklar
Entecavir	Baraclude®	0,5 mg (3TC-naiv) 1 mg (3TC-vorbeh.)	Unklar
3TC, Lamivudin	Epivir®, auch in Combivir®, Trizivir®, Kivexa®	300 mg täglich	HBeAg+ mindestens 12 Monate und 6 Monate über Serokonversion hinaus
	Cave Zeffix®![2]		HBeAg- dauerhaft
Telbivudin[1]	Tyzeka/Sebivo®	600 mg täglich	Unklar
Tenofovir	Viread®, auch in Truvada®	300 mg täglich	Unklar
Interferon-α	IntronA® Roferon-A®	5 MU pro Tag oder 10 MU 3 x / Woche	HBeAg+ 4-6 Monate HBeAg- 12 Monate
pegyliertes Interferon	Pegasys®	Pegasys® 180 µg 1 x / Woche	Nur Pegasys® ist für die Hepatitis B bei monoinfizierten Patienten zugelassen. Behandlungsdauer 12 Monate.
	PEG-Intron®	PEG-Intron® 1,5 µg/kg 1 x / Woche	

[1]Telbivudin ist im Oktober 2006 in Amerika zugelassen worden. Die Zulassung in Europa steht noch aus. [2]Zeffix, die niedrigere 3TC-Dosis, sollte bei HIV-Koinfektion nicht verwendet werden.

Behandlungsempfehlungen

Grundsätzlich ist aufgrund beschleunigter Progression und erhöhter Mortalität bei jedem koinfizierten Patienten eine Behandlung zu erwägen. Sie ist nach den aktuellen Empfehlungen (Alberti 2005, Soriano 2005, Brook 2005) sinnvoll bei:

- ALT kontinuierlich > 2fache des Normalwerts (hohe Werte vor Behandlung korrelieren mit einem besseren Ansprechen auf Interferon und 3TC)
- HBeAg positiv
- HBV-DNA > 20.000 IU/mL, wenn HBeAg positiv
  HBV-DNA > 2.000 IU/mL, wenn HBeAg negativ
  (der optimale Grenzwert ist nicht genau definiert; 20.000 IU entsprechen abhängig vom verwendeten Test etwa 10.000 Kopien/ml)
- Bioptischer Nachweis von Leberfibrose o. signifikanter Entzündungsreaktion

Die Indikation wird derzeit nur anhand der serologischen Marker auch ohne Vorliegen einer Leberbiopsie gestellt. Zur Erfassung des Fibrosegrades der Leber stehen mittlerweile verschiedene nicht-invasive Verfahren zur Verfügung. Von besonderer Bedeutung ist das Fibroscan-System, bei dem mittels einer modifizierten Ultra-

schalltechnik (Transelastographie) die Lebersteifheit als Maß für die Leberfibrose bestimmt wird. Möglicherweise wird daher dem Fibrosegrad künftig eine größere Rolle bei der Indikationsstellung zukommen. Die Bedeutung einer Leberbiopsie wird dagegen abnehmen. Sie wird gemäß den aktuellen Konsensusempfehlungen besonders für gesunde Carrier empfohlen (HBsAg positiv, aber keine anderen Marker einer Replikation).

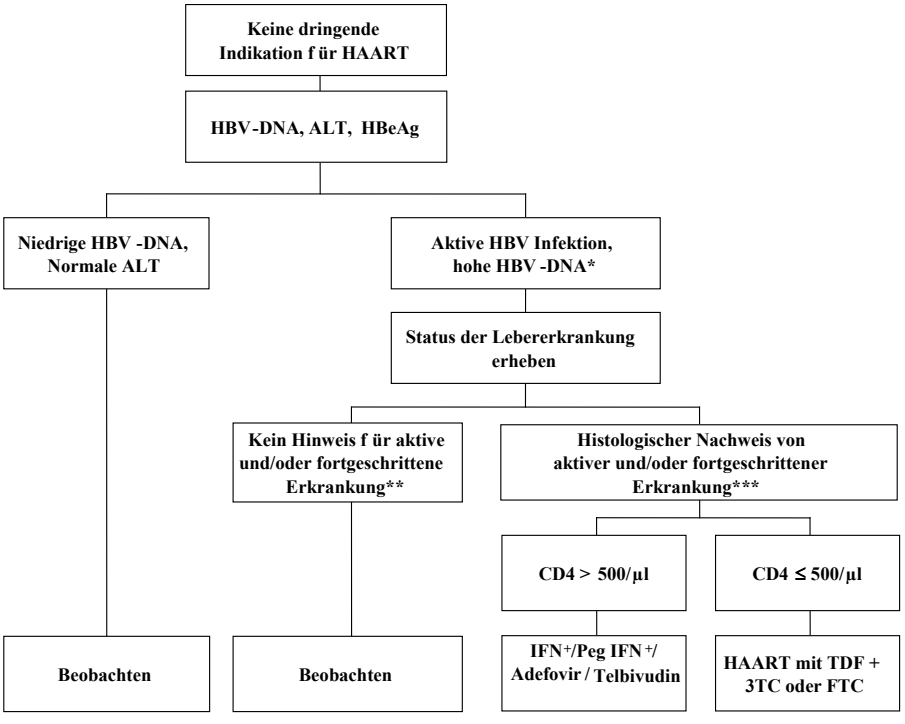
Unter den Klassifikationssystemen des Fibrosestadiums ist in Europa der METAVIR-Score verbreitet (0 = keine Fibrose, 1 = portale Fibrose ohne Septen, 2 = wenige Septen, 3 = zahlreiche Septen ohne Zirrhose, 4 = Zirrhose). Die Aktivität der Hepatitis wird anhand der Intensität von nekroinflammatorischen Läsionen eingestuft (A0 = keine, A1 = milde, A2 = moderate, A3 = ausgeprägte Aktivität).

Für verschiedene Situationen gibt es unverbindliche Therapieempfehlungen (Abb. 1 und 2). Dabei ist unbedingt zu bedenken, dass die Effektivität der HIV-Therapie nicht aufs Spiel gesetzt werden sollte. Das bedeutet, dass die HIV/HBV-wirksamen Substanzen 3TC, FTC, Tenofovir und Entecavir (siehe unten) immer mit weiteren HIV-wirksamen Substanzen kombiniert werden müssen. Die anderen Substanzen (Adefovir, Telbivudin) sind dagegen nicht gegen HIV, sondern nur gegen HBV wirksam und dürfen nicht als Bestandteil der HAART angesehen werden.

Entscheidend ist daher, ob gleichzeitig eine HAART-Indikation vorliegt:

- Bei Patienten ohne HAART-Indikation sollten Substanzen ohne HIV-Aktivität verwendet werden (z. B. Adefovir, Telbivudin oder Interferon; siehe Abbildung 1). 3TC, FTC und Tenofovir sind dagegen zu vermeiden. Für Entecavir wurde unlängst überraschend eine gewisse antiretrovirale Wirksamkeit gegenüber HIV nachgewiesen, die u. U. sogar zu Resistenzen (M184V) führen kann (McMahon 2007). Entecavir sollte daher bei HIV-Patienten, insbesondere solchen mit nachweisbarer HI-Viruslast, vermieden werden.
- Bei Patienten mit HAART-Indikation sollten immer Medikamente in die Kombination integriert werden, die gegen beide Viren wirken (Abbildung 2). So bietet sich bei unbehandelten Patienten, die mit einer HAART beginnen, ein Nuke-Backbone aus Tenofovir+FTC/3TC an.

Abbildung 1: Vorgehen bei HIV/HBV-Koinfektion, keine ART-Indikation (modif. n. Alberti 2005)

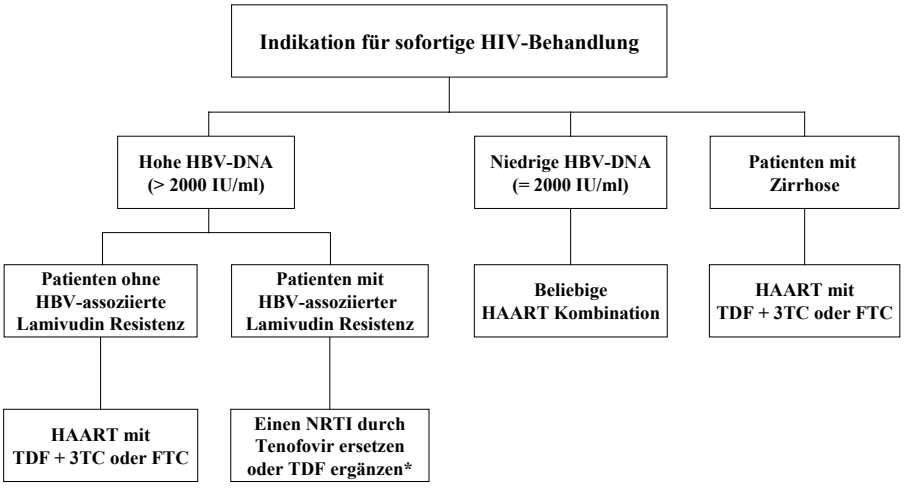

Keine dringende Indikation f ür HAART
HBV-DNA, ALT, HBeAg
Niedrige HBV -DNA, Normale ALT
Aktive HBV Infektion, hohe HBV -DNA*
Status der Lebererkrankung erheben
Kein Hinweis f ür aktive und/oder fortgeschrittene Erkrankung**
Histologischer Nachweis von aktiver und/oder fortgeschrittener Erkrankung***
CD4 > 500/µl
CD4 ≤ 500/µl
Beobachten
Beobachten
IFN+/Peg IFN+/ Adefovir / Telbivudin
HAART mit TDF + 3TC oder FTC

* HBV-DNA > 20.000 IU/ml, wenn HbeAg positiv; und > 2.000 IU/ml, wenn HbeAg negativ
** Metavir < A2 und/oder <F2
*** Metavir ≥ A2 und/oder F2 (Metavir-Score s. Text)
+IFN bzw. PEG-IFN können bevorzugt eingesetzt werden, wenn HBeAg positiv
Beobachten = ALT, AST alle 3 Monate, Quick/HBV-DNA alle 6 Monate

Nach Beginn der Behandlung kann häufig ein vorübergehender (und meist moderater) Anstieg der Transaminasen beobachtet werden. Dieser ist Zeichen der Immunrekonstitution und verstärkter entzündlicher Aktivität. Bei ausgeprägtem oder länger anhaltendem Anstieg sollten alternative Erklärungen bedacht werden (verstärkte HBV-Replikation, Resistenz von HBV, Laktatazidose, Hepatotoxizität antiretroviraler Medikamente, Superinfektion mit anderen Hepatitisviren).

Eine Normalisierung der Transaminasen und eine signifikante Reduktion der HBV-DNA werden anfänglich nahezu immer erreicht. ALT-Werte korrelieren jedoch nicht gut mit der entzündlichen Aktivität und werden von zahlreichen anderen Faktoren wie Hepatotoxizität der HAART oder anderer Medikamente, Alkohol und Immunrekonstitution beeinflusst. Daher ist ihre Bedeutung für die Kontrolle des Therapieerfolgs gering. Eine HBeAg-Serokonversion kann bei etwa 25 % der Patienten erreicht werden. Ein HBsAg-Verlust wird nach einjähriger Interferontherapie lediglich bei 5-10 % der Patienten beobachtet, bei Patienten mit Nukleosidanaloga-Therapie noch seltener.

Abbildung 2: Vorgehen bei HIV/HBV-Koinfektion und ART-Indikation.


Indikation für sofortige HIV-Behandlung
Hohe HBV-DNA (> 2000 IU/ml)
Niedrige HBV-DNA (= 2000 IU/ml)
Patienten mit Zirrhose
Patienten ohne HBV-assoziierte Lamivudin Resistenz
Patienten mit HBV-assoziierter Lamivudin Resistenz
Beliebige HAART Kombination
HAART mit TDF + 3TC oder FTC
HAART mit TDF + 3TC oder FTC
Einen NRTI durch Tenofovir ersetzen oder TDF ergänzen*

*Wenn mit der HIV-Behandlung vereinbar. Alternativ kann eine Substanz ohne HIV-Aktivität zur HAART hinzugefügt werden, bevorzugt Entecavir Abbildung modifiziert n. Alberti 2005.

Die Behandlung einer akuten Hepatitis B wird aktuell nicht empfohlen, weil die Wahrscheinlichkeit einer Ausheilung groß ist (auch wenn sie geringer als bei HIV-negativen Patienten ist) und derzeit keine ausreichenden Daten zu einem solchen Vorgehen vorliegen (z. B. Gefahr der raschen Resistenzentwicklung bei früher Therapie mit dann fehlenden Optionen).

Literatur

1. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. J Hepatol 2005; 42:615-624. http://amedeo.com/lit.php?id=15916745
2. Brook MG, Gilson R, Wilkins EL, et al. BHIVA Guidelines on HIV and chronic hepatitis: coinfection with HIV and hepatitis B virus infection. HIV Medicine 2005, 6 Supp. 2:84-95. http://amedeo.com/lit.php?id=16011538
3. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. AIDS 2005; 19:593-601. http://amedeo.com/lit.php?id=15802978
4. McMahon M, Jilek B, Brennan T, et al. The Anti-Hepatitis B Drug Entecavir Inhibits HIV-1 Replication and Selects HIV-1 Variants Resistant to Antiretroviral Drugs. Abstract 136 LB, 14th CROI 2007, Los Angeles
5. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV international panel. AIDS 2005, 19:221-240. http://amedeo.com/lit.php?id=15718833
6. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al.; Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). Lancet 2002; 360:1921-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12493258

21. GBV-C-Infektion

Matthias Stoll

Anfang des letzten Jahrhunderts erzielte der Österreicher Julius Wagner-Jauregg eine Besserung bei Patienten mit Neurolues, indem er sie mit Plasmodien, also dem Malaria-Erreger infizierte. Für diesen aus heutiger Sicht befremdlich erscheinenden Ansatz erhielt er 1927 den Nobelpreis für Medizin. Soviel zur Einstimmung in den Gedanken, dass selbst eine Infektion mit einem obligat pathogenen Erreger in bestimmten Situationen auch etwas Gutes bewirken kann.

Das GB-Virus C ist ein Flavivirus und sehr nahe verwandt mit dem Hepatitis C Virus. Der Name GB-Virus geht zurück auf frühe Experimente zur Übertragung von akuter Hepatitis vom Menschen auf Affen. Der Index-Patient – ein 34-jähriger ärztlicher Kollege des Autors (Deinhardt 1967) – hatte die Initialien „G.B.“.

Nach Identifizierung der Primatenviren GBV-A und GBV-B wurde beim Menschen das nahe verwandte GB-Virus-C (GBV-C) Mitte der 1990er Jahre gefunden – und hat seither die Diskussion der alten Idee um eine möglicherweise für den Verlauf der HIV-Infektion günstigen Koinfektion wieder belebt. Schon zuvor aber ist GBV-C in seiner noch jungen Medizinhistorie für Überraschungen gut gewesen: Wegen seiner Verwandtschaft zu GBV-A und GBV-B, die in Affen eine Hepatitis auslösen und seinem ersten Nachweis in Menschen mit einer Hepatitis wurde GBV-C anfangs auch als „Hepatitis G Virus (HGV)“ bezeichnet. Diesen vielleicht etwas voreilig gegebenen Namen sollte man heute nicht mehr verwenden, weil GBV-C weder für sich allein eine Hepatitis verursacht noch eine bestehende Hepatitis verschlechtert (Berenguer 1996, Tillmann 1998, Rambusch 1998, Stark 1999). Trotz intensiver Suche hat man bis heute keine Erkrankung mit der GBV-C Infektion in Zusammenhang bringen können. Dabei ist das Virus in der Menschheit ausgesprochen verbreitet: Bei Blutspendern findet man in ca. 10-30 % spezifische Antikörper gegen GBV-C und bei bis zu 5 % eine replikative GBV-C Virusinfektion. Weil das Virus nicht krank macht, wird auf einen GBV-C-Routinenachweis verzichtet. Es gibt zwei serologische Marker für die GBV-C-Infektion, die praktisch niemals gemeinsam auftreten: Die GBV-C-Virämie (PCR-Methode) und E2-Antikörper gegen ein Hüllprotein des GBV-C (ELISA). GBV-C kann chronisch replikativ verlaufen. Mit der Serokonversion, also dem Auftreten von E2-Antikörpern endet die Virämie, und es besteht eine Immunität gegen Neuinfektionen, die vermutlich nicht immer lebenslang anhält (Tabelle 1).

GBV-C wird mucosal und parenteral übertragen, also ähnlich wie HIV, HBV und HCV. Daher wurde GBV-C besonders häufig bei HIV-infizierten Patienten, bei Personen mit intravenösem Drogengebrauch oder bei homosexuellen Männern gefunden.

Ist GBV-C ein freundliches Virus?

Als Ende der 1990er Jahre eine deutsche und kurz darauf eine japanische Arbeitsgruppe erstmals von einer langsameren Krankheitsprogression von GBV-C-virämischen gegenüber GBV-C-negativen HIV-infizierten Patienten berichteten (Toyoda 1998, Heringlake 1998), fand dies zunächst kaum Beachtung. Das änderte

sich, als 2001 zwei zeitgleich publizierte Studien mit größeren Fallzahlen und einer längeren Nachbeobachtungszeit erneut einen günstigeren Verlauf und einen Überlebensvorteil für GBV-C-virämische HIV-Infizierte zeigten (Tillmann 2001, Xiang 2001). Zum Teil in reißerischer Weise wurde daraufhin in der internationalen Presse über das „Wundervirus, das AIDS verhindern kann" berichtet. Patienten fragten nach Bezugsquellen für GB-Virus C nach, weil sie sich selbst damit infizieren wollten. Mit dieser marktschreierischen Sekundärberichterstattung ist die GBV-C-Story in der wissenschaftlichen Szene unfreiwillig etwas in Misskredit geraten – und damit auch die Sachdiskussion der Daten. Seither ist aber eine ganze Reihe von Studien zum Einfluss des GBV-C-Status auf Surrogatmarker und klinischen Verlauf der HIV-Infektion publiziert worden.

Tabelle 1: Stadien und serologische Marker einer GBV-C-Infektion

Marker	**GBV-C-Virämie (RNA)**	**Anti-E2-Antikörper**
Status / Nachweismethode	PCR	ELISA
GBV-C negativ	Nein	Nein
GBV-C-Replikation	Ja	Nein
Abgelaufene GBV-C-Infektion	Nein	Ja

Zwei methodische Probleme sollten der Diskussion der bisherigen Ergebnisse vorangestellt werden: Zum einen können epidemiologische Studien und Kohortenanalysen per se nichts zur Aufklärung pathophysiologischer Ursachen beitragen. Zum anderen wurden in den bisher publizierten Studien sehr heterogene Kohorten analysiert – was die widersprüchlichen Ergebnisse partiell erklären könnte. Auch die Methodik ist uneinheitlich: Nicht alle Studien haben den Status der GBV-C-Virämie im Verlauf nachuntersucht. Dieser kann sich aber ändern, und die Unterscheidung der drei möglichen Stadien des Serostatus (siehe Tabelle 1) ist ganz entscheidend für die Interpretation. Übereinstimmend findet sich kein Unterschied beim Vergleich von HIV-Infizierten ohne Kontakt zum GB-Virus-C (GBV-C-negativ) und solchen mit abgelaufener GBV-C-Infektion (anti-E2-positiv). Hingegen unterscheiden sich chronisch virämische (d. h. GBV-C-RNA-positive) Patienten von diesen beiden Subgruppen in den meisten Studien:

Eine Reihe von Studien sowohl vor der HAART-Ära (Toyoda 1998, Heringlake 1998, Yeo 2000, Xiang 2001) als auch unter HAART (Tillmann 2001, Nunnari 2003, Bjorkman 2004, Williams 2004, Tillmann 2004) zeigen für GBV-C-RNA-positive Patienten eine langsamere Krankheitsprogression, weniger Todesfälle, einen geringereren Verlust von CD4-Zellen, einen geringereren Anstieg der HIV-Plasmavirämie und/oder eine bessere Lebensqualität.

Andererseits fanden andere Studien, zum Teil mit beträchtlichen Nachbeobachtungszeiten, keinen Effekt einer GBV-C-Virämie auf die HIV-Infektion – weder einen positiven noch einen negativen (Sabin 1998, Birk 2002, Bjorkman 2004, Kaye 2005, Williams 2005). Allerdings ist anzumerken, dass in einer Studie nicht zwischen anti-E2-Antikörper-positiven und GBV-C-RNA-positiven Patienten unterschieden wurde (Sabin 1998). Zwei Studien (Kaye 2005, Williams 2005) wurden an Frauen durchgeführt, so dass möglicherweise ein geschlechtsspezifischer modulierender Effekt von GBV-C auf HIV – vorwiegend bei Männern – bestehen könnte. Andererseits beschreibt eine Studie bei Schwangeren eine niedrigere HI-Virämie

für GBV-C vrämische Frauen mit niedrigeren vertikalen Transmissionsraten in der Prä-HAART-Ära (Handelsmann 2006).

In der Amsterdam-Kohorte (van der Bij 2005) wurde zwar ein ungünstiger klinischer und immunologischer Verlauf für die GBV-C-RNA-positiven HIV-Infizierten beobachtet – aber auch diese Studie fand für Patienten, bei denen die GBV-C-Virämie über Jahre persistierte, eine geringere Mortalität. Damit steht diese Untersuchung wiederum im Einklang mit Studien, die einen günstigeren Verlauf für GBV-C-RNA-positive Patienten gefunden hatten. Die Patienten, die im Verlauf zum GBV-C-RNA-negativen/Anti-E2-positiven Status konvertierten, hatten hingegen einen besonders ungünstigen Verlauf (Williams 2004, Bjorkman 2004, van der Bij 2005).

Auch unter HAART wurde in einigen Arbeiten ein höherer CD4-Zellanstieg und eine bessere virologische Kontrolle bei GBV-C-virämischen Patienten beschrieben. Andere Studien fanden diese Unterschiede nicht. Keine Studie allerdings beschreibt bisher einen negativen Einfluß von GBV-C auf den Effekt einer HAART. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse fand einen klinischen Benefit in Abhängigkeit von der Zeitspanne, in der nach HIV-Serokonversion die GBV-C-Virämie fortbestand (Zhang 2006).

Letztlich bleibt aber die Frage offen, ob in diesen Beobachtungen zuerst das Huhn (GBV-C) da war oder das Ei (guter Immunstatus): Einige Autoren favorisieren die Hypothese, dass die anhaltende GBV-C-Replikation nicht Ursache, sondern Epiphänomen des guten Immunstatus sein könnte. GBV-C repliziert in CD4-Zellen, und die Replikation könnte allein deswegen nachlassen, weil die Menge der CD4-Zellen abnimmt (van der Bij 2005). Dass aber gerade Patienten mit einem schlechten Immunstatus zu einer – CD4-Zell-abhängen – spezifischen humoralen Immunantwort gegen GBV-C in der Lage sein sollen und Anti-E2-Antikörper bilden, die sie zuvor mit einem guten zellulären Immunstatus nicht entwickeln konnten, spricht gegen diese Hypothese.

Wie soll man mit GBV-C umgehen?

Im Zoo der Infektiologie wimmelt es von gruseligen Mikro-Monstern, die furchtbare Erkrankungen auslösen. Da ist allein schon die Beschreibung des viralen Tamagochi namens GBV-C, das in seinem Wirt apathogen repliziert und ihn im Falle einer HIV-Infektion vielleicht sogar vor Schaden schützen kann, eine wunderschöne Fabel. Aber handelt es sich hier wirklich um eine gesundheitsfördernde Infektion? Mehrere noch ganz oder teilweise offene Fragen stellen sich:

1. Bewirkt die GBV-C-Replikation die beobachteten Veränderungen im Verlauf der HIV-Infektion oder ist die anhaltende GBV-C-Replikation ein sekundäres Epiphänomen, das sich besonders häufig bei HIV-Infizierten findet, die aus ganz anderen Gründen eine geringe Krankheitsprogression aufweisen?
2. Falls GBV-C eine ursächliche Rolle spielt, auf welchen Mechanismen beruht diese?
3. Gibt es möglicherweise einen differentiellen Einfluss unterschiedlicher GBV-C Subtypen?

4. Wenn es gelingen sollte, zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismen aufzuklären, wie können wir diese in neue therapeutische Ansätze zur Behandlung der HIV-Infektion umsetzen?
5. Solange die Pathophysiologie noch offen bleibt und falls die chronisch replikative Infektion mit GBV-C tatsächlich die Progression der HIV-Infektion bremsen kann: Sollte eine dauerhafte Replikation von GBV-C erreicht und aufrechterhalten werden – und wie könnte das erreicht werden?

Wir wissen, dass die meisten Menschen nach einer Infektion mit GBV-C bald Anti-E2-Antikörper entwickeln und mit dieser Serokonversion die GBV-C-Replikation endet. Wir wissen auch, dass diese Serokonversion – wenn sie sich im Verlauf einer HIV-Infektion ereignet – mit einer rascheren Progression verbunden sein kann (Williams 2004, Bjorkman 2004, van der Bij 2005). Derzeit bestehen also gute Gründe, mit GBV-C kein russisches Roulette zu spielen.

Die GBV-C-Replikation kann durch Interferontherapie dauerhaft beendet werden. Erste Untersuchungen sprechen allerdings dafür, dass der Verlauf der HIV-Infektion durch den in ca. 50 % zu beobachtenden Verlust der GBV-C-Virämie nicht ungünstig beeinflusst wird (Schwarze-Zander 2006).

Für einen ursächlichen Einfluss der GBV-C-Replikation auf die Progression der HIV-Infektion könnten folgende bisher beschriebene Mechanismen sprechen: In GBV-C infizierten peripheren Blutzellen kommt es zu einer verminderten Expression von Chemokinrezeptoren (CCR5 und CXCR4) auf CD4- und CD8-Zellen. Hierfür verantwortlich ist eine E2-Protein-vermittelte Freisetzung von RANTES aus T-Lymphozyten durch dessen Bindung an den CD81-Rezeptor (Tillmann 2002, Nattermann 2003, Xiang 2004). Eine Untereinheit des NS5A-Proteins von GBV-C war in vitro ebenfalls in der Lage, sehr effektiv RANTES zu induzieren (Xiang 2006a). Die Folge der dadurch verminderten Chemokinrezeptor-Expression ist eine verminderte HIV-Replikation. Erstaunlicherweise waren aber auch umgekehrt E2-Antikörper in vitro in der Lage, die HIV-Replikation zu inhibieren (Xiang 2006b).

In einer Studie (Nunnari 2003) fanden sich bei HIV-Infizierten Störungen im Zytokinprofil der CD4-Zellen, die bei GBV-C/HIV-Koinfizierten nicht nachweisbar waren. Zusätzlich wurden weitere direkte und indirekte Mechanismen von GBV-C und antigenen Bestandteilen von GBV-C auf die HIV-Replikation beschrieben. Die Untersuchung NK-Zell-vermittelter Pathomechanismen in GBV-C virämischen Patienten mit HIV-Infektion zeigte eine verminderte Expression von Fas-Liganden (CD69) auf NK- und T-Zellen und könnte damit auf eine geringere Apoptose-Rate hindeuten (Mönkemeyer 2006). Erste Subanalysen deuten daraufhin, dass ein das Ausmaß der mit GBV-C verbundenen Effekte möglicherweise durch Wirtsfaktoren oder aber durch einen differenten Lymphotropismus verschiedener GBV-C-Genotypen (Schwarze-Zander 2006) bedingt sein könnte. Dies könnte regional unterschiedliche Ergebnisse der Kohortenanalysen erklären.

Die Geschichte des GBV-C bleibt spannend. Die nähere Zukunft wird vermutlich weitere Erkenntnisse über mögliche Mechanismen der Interaktion zwischen HIV und GBV-C sowie individualspezifische Wirtsfaktoren bringen. Aus dem Verständnis solcher Mechanismen könnten wir modellhaft Einsicht in die Regulation der HIV-Infektion und ihrer klinischen Progression bekommen. Dies wird möglicherweise bei der Entwicklung von Therapiekonzepten helfen. Diese sind schon deswegen von Bedeutung, weil ein günstiger Effekt einer GBV-C-Replikation

selbst unter den jetzt schon vorhandenen Möglichkeiten einer HAART evident bleibt.

Literatur

1. Berenguer M, Terrault NA, Piatak M, et al. Hepatitis G virus infection in patients with hepatitis C virus infection undergoing liver transplantation. Gastroenterology 1996;111:1569-75. http://amedeo.com/lit.php?id=8942736
2. Birk M, Lindback S, Lidman C. No influence of GB virus C replication on the prognosis in a cohort of HIV-1-infected patients. AIDS 2002; 16: 2482-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12461426
3. Bjorkman P, Flamholc L, Naucler A, Molnegren V, Wallmark E, Widell A. GB virus C during the natural course of HIV-1 infection: viremia at diagnosis does not predict mortality. AIDS. 2004;18:877-86. http://amedeo.com/lit.php?id=15060435
4. Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB, Popper H. Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. I. Transmission of disease, serial passages, and description of liver lesions. J Exp Med 1967; 125: 673-88. http://amedeo.com/lit.php?id=4960092
5. Handelsman E, Cheng I, Thompson B et al: The effect of maternal GBV-C infection on mother-to-child HIV transmission in the women and infant transmission study cohort. Abstract 718; 13th CROI 2006, Denver http://www.retroconference.org/2006/Abstracts/27753.htm
6. Heringlake S, Ockenga J, Tillmann HL, et al. GB virus C/hepatitis G virus infection: a favorable prognostic factor in human immunodeficiency virus-infected patients? J Infect Dis. 1998;177:1723-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9607857
7. Kaufman T, McLinden J, Xiang J, et al. Interaction between GB Virus C envelope glycoprotein E2 and cell lines. Abstract, 12th CROI 2005, Boston. http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/25169.htm
8. Kaye S, Howard M, Alabi A, Hansmann A, Whittle H, van der Loeff HS. No observed effect of GB virus C coinfection in disease progression in a cohort of African woman infected with HIV-1 and HIV-2. Clin Infect Dis 2005;40:876-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15736023
9. Lefrere JJ, Roudot-Thoraval F, Morand-Joubert L, et al. Carriage of GB virus C/hepatitis G virus RNA is associated with a slower immunologic, virologic, and clinical progression of HIV disease in coinfected persons. J Infect Dis 1999;179:783-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10068572
10. Mönkemeyer M, Heiken H, Schmidt R. Decreased fas expression on natural killer cells in GBV-C co-infected HIV-1 patients. Abstract 848, 13th CROI 2006, Denver. http://www.retroconference.org/2006/PDFs/848.pdf
11. Nattermann J, Nischalke HD, Kupfer B, et al. Regulation of CC chemokine receptor 5 in hepatitis G virus infection. AIDS 2003; 17:1457-62. http://amedeo.com/lit.php?id=12824783
12. Nunnari G, Nigro L, Palermo F et al. Slower progression of HIV-1 infection in persons with GB virus C co-infection correlates with an intact T-helper 1 cytokine profile. Ann Intern Med 2003;139:26-30. http://amedeo.com/lit.php?id=12834315
13. Rambusch EG, Wedemeyer H, Tillmann HL, Heringlake S, Manns MP. Significance of coinfection with hepatitis G virus for chonic hepatitis C – a review of the literature. Z Gastroenterol 1998; 36: 41-53. http://amedeo.com/lit.php?id=9531689
14. Sabin CA, Devereux H, Kinson Z, et al. Effect of coinfection with hepatitis G virus on HIV disease progression in hemophilic men. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998; 19: 546-48. http://amedeo.com/lit.php?id=9859971
15. Schwarze-Zander C, Blackard JT, Zheng H, et al. GB virus C (GBV-C) infection in hepatitis C virus (HCV)/HIV-coinfected patients receiving HCV treatment: importance of the GBV-C genotype. J Infect Dis 2006; 194: 410-9. http://amedeo.com/lit.php?id=16845623
16. Stark K, Doering CD, Bienzle U, et al. Risk and clearance of GB virus C/hepatitis G virus infection in homosexual men: A longitudinal study. J Med Virol 1999;59:303-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10502260
17. Tillmann HL, Heiken H, Knapik-Botor A, et al. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. N Engl J Med,. 2001;345:715-24. http://amedeo.com/lit.php?id=11547740
18. Tillmann HL, Heringlake S, Trautwein C, et al. Antibodies against the GB virus C envelope 2 protein before liver transplantation protect against GB virus C de novo infection. Hepatology 1998: 28: 379-84. http://amedeo.com/lit.php?id=9696000
19. Tillmann HL, Manns MP, Claes C, Heiken H, Schmidt RE, Stoll M. GB virus C infection and quality of life in HIV-positive patients. AIDS Care 2004;16:736-43. http://amedeo.com/lit.php?id=15370061
20. Tillmann HL, Stoll M, Manns MP, Schmidt RE, Heiken H. Chemokine receptor polymorphisms and GB virus C status in HIV-positive patients. AIDS 2002;16:808-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11964548
21. Toyoda H, Fukuda Y, Hayakawa T, et al. Effect of GB virus C/hepatitis G virus coinfection on the course of HIV infection in hemophilia patients in Japan. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998;17:209-13. http://amedeo.com/lit.php?id=9495219
22. Van der Bij AK, Kloosterboer N, Prins M, et al. GB virus C coinfection and HIV-1 disease progression: The Amsterdam Cohort Study. J Infect Dis 2005;191:678-85. http://amedeo.com/lit.php?id=15688280
23. Williams C, Allen J, Benning L, et al. Prevalence, acquisition, and clearance of GB virus type C in the women's interagency HIV study . Abstract, 12th CROI 2005, Boston.. http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/24123.htm
24. Williams CF, Klinzman D, Yamashita TE,E et al. Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. N Engl J Med 2004, 350:981-90. http://amedeo.com/lit.php?id=14999110
25. Xiang J, George SL, Wunschmann S, Chang Q, Klinzman D, Stapleton JT. Inhibition of HIV-1 replication by GB virus C infection through increases in RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta, and SDF-1. Lancet 2004, 363:2040-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15207954
26. Xiang J, Mc Linden J, Chang Q et al. Monoclonal antibodies directed against the GB Virus C major envelope glycoprotein neutralize HIV infectivity differentially in PBMC than in TZB-bl cells. 13th CROI 2006, Denver http://www.retroconference.org/2006/PDFs/417.pdf
27. Xiang J, McLinden J, Chang Q, Kaufman T, Stapleton J. GB virus C NS5A protein expression decreases HIV replication in jurkat cells. Abstract, 12th CROI 2005, Boston. http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/25208.htm
28. Xiang J, McLinden JH, Chang Q, Kaufman TM, Stapleton JT. An 85-aa segment of the GB virus type C NS5A phosphoprotein inhibits HIV-1 replication in CD4+ Jurkat T cells. PNAS 2006, 103:15570-5. http://amedeo.com/lit.php?id=17030806
29. Xiang J, Wunschmann S, Diekema DJ et al. Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. N Engl J Med 2001;345:707-14. http://amedeo.com/lit.php?id=11547739
30. Yeo AE, Matsumoto A, Hisada M, Shih JW, Alter HJ, Goedert JJ. Effect of hepatitis G virus infection on progression of HIV infection in patients with hemophilia. Multicenter Hemophilia Cohort Study. Ann Intern Med 2000;132:959-63. http://amedeo.com/lit.php?id=10858179
31. Zhang W, Chaloner K, Tillmann HL, Williams CF, Stapleton JT. Effect of early and late GB virus C viraemia on survival of HIV-infected individuals: a meta-analysis. HIV Med 2006; 7: 173-80. http://amedeo.com/lit.php?id=1649463127

22. HIV und Niere

Ansgar Rieke

Ein Viertel des Herzzeitvolumens dient der Nierendurchblutung – obwohl die Nieren selbst gerade einmal 0,5 % des Körpergesamtgewichtes ausmachen. Etwa alle 20 Minuten wird das gesamte Blutplasma durch die Nieren gereinigt. Es verwundert daher nicht, dass Nierenglomeruli Zielorgan einer hämatogenen Infektion sein können und dass eine virale Infektion, entweder direkt oder sekundär über eine Immunreaktion, zur Glomerulonephritis führen kann. Die HIV-Infektion, Hepatitiden sowie bakterielle Infektionen sind dafür Beispiele. Davon abzugrenzen sind medikamentös-toxische Nierenschäden, die besonders das Interstitium und den dem Glomerulum nachgeschalteten Tubulusapparat betreffen und mit denen werden wir uns im HAART-Zeitalter zunehmend beschäftigen müssen.

Nephroprotektion

Angesichts des langfristigen Einsatzes antiretroviraler Medikamente muss auch auf renale Langzeitnebenwirkungen hingewiesen werden. Analog zu Diabetes mellitus und anderen Stoffwechselerkrankungen sind, obwohl bei HIV noch nicht belegt, als Therapieprinzipien hervorzuheben: Nikotinverzicht und eine Blutdruckeinstellung auf Werte unter 130/80 mm Hg. Die konsequente Einstellung eines Diabetes mellitus oder ein Therapiewechsel zur Vermeidung eines metabolischen Syndroms ist wahrscheinlich langfristig günstig für den Erhalt der Nierenfunktion. Die Veränderungen des Glomerulums und des Tubulusapparates unter der HIV-Infektion sollten nach der aktuellen Datenlage jedoch eher Anlass sein, eine antiretrovirale Therapie zu beginnen und fortzuführen, statt sich zu sehr Sorge um ihre potentiell nephrotoxische Wirkung zu machen.

Klinik und Diagnose einer Nephropathie

Leitsymptom einer Glomerulonephritis (GN) ist die ***Proteinurie*** und das „***Nephritische Sediment***“. Klinisch unterschieden wird dabei ein nephrotisches Syndrom (Eiweißverlust), ein akutes nephritisches Syndrom (Akantozyten als Zeichen der GN), eine rapid-progressive GN (Nierenfunktionsverlust in wenigen Tagen), eine asymptomatische Proteinurie oder Hämaturie und eine chronische GN. Diese Entitäten werden unterschiedlich behandelt und erfordern die Zusammenarbeit mit einem Nephrologen. Eine HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN) ist eine Glomerulonephritis und zeigt sich zumeist als nephrotisches Syndrom mit Ödemen, Hypalbuminurie, Hyperlipidämie und Proteinurie von über 3,5 g/Tag, wobei auch eine milde Proteinurie möglich ist. Die Koinzidenz von Proteinurie und Erythrozyturie ist pathognomonisch für eine GN und sichert meist zusammen mit einem nephritischen Sediment die Diagnose. Unter einem Polarisationsmikroskop kann der renale (glomeruläre) Ursprung der Erythrozyten vom Geübten anhand glomerulär deformierter Akantozyten (Erythrozyten) recht sicher erkannt werden. Mehr als 5 Akanthozyten pro Gesichtsfeld gelten als signifikanter Hinweis für eine GN. Bei einer erheblichen Erythrozyturie sind Blutungen unterhalb des Nierenbeckens (Tumore der ableitenden Harnwege?) mittels Sonografie und Zystoskopie auszuschließen.

Das ***Ausmaß der Proteinurie*** mit Eiweißverlust und Dysbalance sowie die Nierenrestfunktion bestimmen die Klinik. Ödeme, Lidödeme, Müdigkeit, Leistungsminderung, Infektanfälligkeit, Hyperlipidämie, Anämie, metabolische Azidose, Störungen des Kalzium-Phospat-Stoffwechsels, auch venöse Thromben und eine neu diagnostizierte arterielle Hypertonie sind in ihrem Ausmaß abhängig von der Dauer und Intensität der Niereninsuffizienz.

Ein ***erhöhtes Serumkreatinin*** ist erst ab einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) von über 50 % zu erwarten. Clearancemessungen sind genauer. Da eine dafür notwendige Urinsammlung über zweimal 24 Stunden schwer zu organisieren ist, wird die Clearance meist durch drei Verfahren abgeschätzt:

1. Formel nach Cockroft und Gault: ((140-Alter) x kg Körpergewicht) geteilt durch (Serumkreatinin mg/dl x 72). Bei Frauen wird das Ergebnis mit 0,85 multipliziert.

2. MDRD-Formel: Sie ist genauer und benötigt nur Labordaten (Kreatinin, Harnstoff, Albumin), Alter und Geschlecht. Die Formel lautet:

Kreatinin-Clearance [MDRD] = 170 x Krea $[mg/dl]^{-0,999}$ x $Alter^{-0,176}$ x (Harnstoff [mg/dl] x 0,46)$^{-0,170}$ x Albumin $[g/dl]^{0,318}$ (für Frauen: x 0,762)

3. Cystatin C–Clearance: Cystatin C ist ein vom Organismus konstant gebildetes niedermolekulares Protein, das frei filtriert wird und unabhängig von Geschlecht, Muskelmasse, Alter mit geringer intraindividueller Variabilität (< 5%) als Marker auch für den Kreatininwert "blinden Bereich" dienen kann. Die Bestimmung ist allerdings nicht preiswert. Die Formel lautet: GFR (ml/min//1,73m²) = 78 x 1/ CysC (mg/l) + 4 oder: 87 x 1/ CysC (mg/ ml) – 6,9

Interstitielle Nierenerkrankungen betreffen nicht das Glomerulum. Insbesondere unter Indinavir, kann eine sterile Leukozyturie als Zeichen einer interstitiellen Schädigung auftreten und zu einem Verlust der Nierenfunktion führen.

Eine ***Leukozyturie*** muß auch mikrobiologisch abgeklärt werden (Uricult: Mittelstrahlurin), um Antibiotika entsprechend der Resistenzsituation einzusetzen, dabei kann auch eine bakteriell interstitielle Nephritis vorliegen. Bei einer sterilen Leukozyturie ist auch an die Urogenitaltuberkulose zu denken.

Eine ***Schädigung des Tubulussystems*** ist das Fanconisyndrom (tubulotoxischer Schaden) und hat als Leitsymptom Glukosurie + Phosphaturie bei normalem Blutzucker (Absenken der Nieren-Glukoseschwelle) + Hypophosphatämie. Die Patienten sind müde und abgeschlagen, die Symptomatik ist sehr uncharakteristisch, und oft fällt erst spät ein erhöhtes Serumkreatinin auf.

Routinetests auf Nierenschäden

Als Routineuntersuchung eines HIV-Patienten werden Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat (3-monatlich) und das Serumkreatinin bestimmt. Alle drei Monate gibt ein einfacher Urinstreifentest Hinweise auf das Vorliegen einer Glukosurie, Proteinurie, Erythrozyturie oder auch Leukozyturie.

Bei einem signifikanten Anstieg einer Proteinurie oder des Serumkreatinins sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden (ggf. Nierenbiopsie). Ohne Zeitverzug

ist dies notwendig bei raschem Kreatininanstieg (rapid-progressive GN?), bei LDH-Erhöhung in Verbindung mit Hyperbilirubinämie und Thrombozytopenie (hämolytisch-urämisches Syndrom bei HIV, HUS) oder bei Elektrolytentgleisungen (insbesondere Hyperkaliämie), oder einer nicht mehr beherrschbaren Azidose, die auch unter Therapie als Laktatazidose entstehen kann.

Eine asymptomatische, leichte Proteinurie ohne Kreatininanstieg ist bei fast einem Drittel der unbehandelten Patienten zu beobachten. Sie sollte in dreimonatlichen Abständen kontrolliert werden.

Eine Nierenfunktionsverschlechterung kann gelegentlich auch Symptom einer HIV-Infektion und somit Anlass sein, eine antiretrovirale Therapie zu beginnen. Bei der Bildgebung der Nieren und ableitenden Harnwege sollten besonders bei einer Nierenfunktionseinschränkung und Proteinurie sowie bei allen Formen eines intravasalen Flüssigkeitsdefizits (inklusive Leberzirrhose) Kontrastmittel vermieden werden, um nicht ein Nierenversagen zu produzieren.

HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN)

Die HIVAN ist die besonders bei Afroamerikanern beobachtete Form eines rapiden Nierenfunktionsverlustes. Ende 2005 waren in Deutschland 56 HIV-positive Dialysepatienten gemeldet (neu in 2005: 9 Dialysepatienten mit HIV und 3 HIV-Patienten mit Nierentransplantation, Quasi Niere-Bericht 2006). Risikofaktoren sind neben einer genetischen Prädisposition (Afroamerikaner zu 97 %) männliches Geschlecht und Drogenabusus.

Die Patienten haben meist einen schlechten Immunstatus mit < 100 CD4-Zellen/µl; nur in 20 % tritt das Krankheitsbild bei höheren Werten auf. Einzelfälle einer plötzlichen Niereninsuffizienz im Rahmen eines akuten retroviralen Syndroms sind berichtet. Es scheint aber keine Korrelation zur Höhe der Virämie und zur Dauer der HIV-Infektion zu bestehen.

Klinisch imponiert zumeist eine nephrotische Proteinurie mit mehr als 3,5 g/Tag, wobei auch eine geringe Proteinurie möglich ist. Die Progression ist schnell und kann in weniger als 10 Monaten zur Dialysepflicht führen (Szczech 2001). Der Blutdruck ist normoton oder nur mäßig erhöht, die Nieren sind sonografisch eher normal groß. Trotz Hämodialyse beträgt die Ein-Jahres-Mortalität etwa 50 %; unter einer antiretroviralen Therapie immer noch etwa 30 %.

Das histologische Bild der HIVAN in der Nierenpunktion entspricht in etwa 70 % einer fokal-segmentalen sklerosierenden Glomerulonephritis (FSGN), wie sie auch bei „Maligner Hypertonie“ bei Afroamerikanern gehäuft beobachtet wird. Aber auch andere GN-Formen bis hin zur Amyloidniere sind unter HIV möglich (Daugas 2005). Fallbeschreibungen haben die direkte Infektion der glomerulären Basalmembran mit HIV gesichert und eine beeindruckend positive Wirkung der HAART auf die histologischen Veränderungen in der Niere belegt (Winston 2001).

Aus der Erfahrung anderer FSGN-Formen lässt sich ableiten, dass nur eine frühzeitige HAART – noch vor der Vernarbung der Glomeruli durch die Grunderkrankung – Aussicht auf Erfolg bietet. Es muss schnell reagiert werden: die HIVAN ist unabhängig von CD4-Zellzahl und Viruslast behandlungspflichtig! Für die Auswahl des Therapieregimes gibt es keine Empfehlungen, allerdings muss die renale Elimination (Dosisanpassung) der Substanzen beachtet werden (vgl. auch Tabelle 2). Die

ART sollte durch ACE-Hemmern ergänzt werden (Captopril 6,25 bis 25 mg, 2 x/Tag; dann umstellen auf ein länger wirksames Präparat wie z. B. Xanef® 5 mg). Der Einsatz von Steroiden ist dagegen umstritten (1 mg/kg/Tag für 2 bis 11 Wochen). Er wird in den USA besonders bei lupus-ähnlichem Verlauf einer HIVAN neben Einleitung einer HAART favorisiert (Haas 2005, Gupta 2005).

Postinfektiöse Glomerulonephritiden

Eine Vielzahl von Bakterien und Viren ist in der Lage, eine akute postinfektiöse GN oder andere Formen einer chronischen GN auszulösen oder zu unterhalten. Virale Koinfektionen mit CMV, EBV, VZV sind dazu in der Lage, ebenso Influenzaviren, Adenoviren oder Parvovirus B19. Auch nach einer Lues und Infektionen mit Staphylokokken, Pneumokokken, Legionellen, Salmonellen und anderen Erregern kann eine akute postinfektiöse GN auftreten.

Eine Sonderform ist die ***membranöse Glomerulonephritis***, bei der als klassische „Sekundär-GN" ein Malignom und eine Hepatitis B oder C ausgeschlossen werden müssen. Eine chronische Hepatitis C kann auch zur membrano-proliferativen GN oder über eine Kryoglobulinämie zur Vaskulitis mit Nierenbeteiligung führen.

Die häufigste Nierenerkrankung in Deutschland ist die IgA-Nephropathie, die auch durch eine HIV-Infektion, respiratorische Infekte oder eine Hepatitis A-Infektion getriggert bzw. ausgelöst werden kann. Die postinfektiöse GN wird spezifisch behandelt (s. u.); gleichzeitig wird die zugrundeliegende Infektion therapiert.

Eine Hepatitis C-assoziierte GN kann auch unabhängig von der Leberhistologie Anlass zu einer Therapie mit Interferon/Ribavirin sein (Dosisanpassung beachten). Ribavirin sollte bei einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min/1,73 m² wegen der Gefahr einer anhaltenden Anämie allerdings nicht mehr eingesetzt werden. Bei einem nephrotischen Syndrom infolge einer Kryoglobulinämie bei Hepatitis C sind auch eine niedrig dosierte Interferon-Erhaltungstherapie oder andere antientzündlich wirkende anti-Lymphozytentherapien zu erwägen.

Therapieprinzipien bei einer Glomerulonephritis

Bei allen Formen einer postinfektiösen GN wird zunächst immer die Grunderkrankung behandelt. Das gilt auch für eine Hepatitis B, Hepatitis C und natürlich für die HIV-Infektion.

Besonders wichtig ist die Blutdruckeinstellung: Ziel sind Werte unter 130/80 mmHg bzw. unter 120/80 mmHg bei Proteinurie. Es werden vor allem ACE-Hemmer oder auch AT-1-Blocker eingesetzt, meist in Kombination mit Diuretika.

Bei Proteinurie sollte unabhängig vom Blutdruck mit einem ACE-Hemmer ggf. auch in hohen Dosen behandelt werden. Bei einer Proteinurie von über 0,5 bis 1 g/Tag ist zusätzlich ein AT-1-Blocker zu empfehlen. Die Eiweißzufuhr wird auf 0,6 bis 0,8 g/Kg/Tag reduziert; pragmatisch ist es, dem Patienten eine „italienische Lebensform" zu empfehlen.

Die Trinkmenge wird auf 1,5 bis 2 Liter/Tag begrenzt und orientiert sich am Körpergewicht und der Ödemneigung. Keinen Effekt auf die Nierenfunktion hat eine forcierte Trinkmenge bzw. das vermeintliche „Spülen" der Nieren oder der Einsatz von Schleifendiuretika in Verbindung mit erhöhtem Flüssigkeitsdurchsatz. Von

besonderer Bedeutung ist der Verzicht auf Nikotin, da „dosisabhängig“ ein erhöhtes Progressionsrisiko einer GN durch Nikotin gesichert ist.

Eine Hyperlipidämie sollte nach Ausschöpfen diätetischer Maßnahmen medikamentös behandelt werden. Dafür bieten sich HMG-CoA-Reduktasehemmer an, bei denen jedoch Interaktionen beachtet werden müssen (siehe *Interaktionskapitel*, Seite 729). Fibrate bzw. Fibrat-Statin-Kombinationen sind bei eingeschränkter Nierenfunktion nur mit Vorsicht einzusetzen (Kumulation).

Auf Analgetika sollte verzichtet werden, dies gilt besonders für die „kleinen“ Analgetika wie ASS und Paracetamol.

Spätestens bei einer Reduktion der Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min/1,73 m² ist eine nephrologische Mitbetreuung erforderlich.

Medikamentöse Blutdruckeinstellung bei HIV praktisch

Substanzspezifische Nebenwirkungen sollten beachtet werden. Cave Hyperkaliämie bei ACE-Hemmern; ab einem Kreatinin von 1,4 mg/dl keine kaliumsparenden Diuretika verwenden; bei Kreatinin > 1,8 mg/dl sollten Schleifendiuretika wie Lasix® oder Torasemid eingesetzt werden.

Tabelle 1: Blutdruckeinstellung

Wirkstoffklasse	Medikamente	Dosierung (Beispiele)
ACE-Hemmer	Lisinopril, Benazepril-HCL, Fosinopril-Natrium, Enalapril u. a.	Fosinorm® 5 mg /1x morgens, langsam bis 20 mg/Tag steigern
Beta-Blocker	Metoprolol, Bisoprolol	Beloc-Zok® (mite) 1x1
AT II-Rezeptor	Valsartan, Candesatan, Telmisartan u. a.	Blopress® anfangs 2-4 mg/Tag vorsichtig steigern bis 16 mg/Tag
Diuretika	Hydrochlorothiazid + Triamteren	Dytide H® 1x1
Ca-Antagonisten	Amlodipin	Norvasc® 5 mg 1x1, nach >1 Woche ggf. auf 2 x 1 steigern

Medikamentös-toxische Nierenschäden

Das Spektrum medikamentös-allergischer bzw. autoimmuner Reaktionen an der Niere ist nicht anders als an der Haut oder anderen inneren Organen. Reaktionen können humoral oder T-Zell-vermittelt auftreten und zur Niereninsuffizienz führen. Das Spektrum reicht von einer Typ I-Immunreaktion (akute interstitielle Nephritis nach Arzneimittelexposition) bis zur Typ IV T-Zell-vermittelten Reaktion (bestimmte Formen einer chronischen interstitiellen Nephritis). Es ist daher wichtig zu wissen, dass bereits der einmalige Einsatz eines Analgetikums (Ibuprofen) zu einem Nierenversagen führen kann. Dies ist prinzipiell auch unter jeder antiretroviralen Therapie denkbar. Bei einem Therapiewechsel ist daher die Nierenfunktion zu kontrollieren, bei Nierenauffälligkeiten nach 14 Tagen, sonst im ersten Jahr alle 4 Wochen.

Akute Nierenversagen oder akute Tubulusnekrosen sind auch unter Aciclovir, Ganciclovir, Adefovir, Aminoglykosiden oder Pentamidin möglich. Tubuläre Dysfunktionen kommen auch unter DDI, D4T oder 3TC vor. Eine akute, allergische interstitielle Nephritis kann im Rahmen der Hypersensitivitätsreaktion unter ABC entstehen. Unter Atazanavir und T-20 wurden membranoproliferative Glomerulone-

phritiden beschrieben. Auf einige spezifische, medikamentös-toxische Nierenschäden wird im Folgenden näher eingegangen.

Indinavir-assoziierte Nephropathie

Unter den früher verwendeten Indinavir-Dosen lag die kumulative Häufigkeit einer symptomatischen Nephrolithiasis bei über 10 %, das Spektrum reichte von der asymptomatischen Kristallurie bis hin zu Nierenversagen. Nierenprobleme sind unter der heutigen geboosterten Dosis seltener. In der Röntgenübersichtsaufnahme ist ein Indinavir-Stein in der Regel nicht zu sehen. In Verbindung mit Kalzium kann er jedoch als gemischtes Konkrement röntgendicht wirken und deshalb mit einem Kalzium-Oxalat-Stein verwechselt werden. Uratsteine sind röntgentransparent.

Es sollte beachtet werden, dass auch andere Medikamente eine Kristallurie verursachen und erst durch die Kombination mit Indinavir zur Nephrolithiasis führen können. Dazu zählen z. B. Ampicillin, Aciclovir, Aspirin, Ciprofloxacin, Methotrexat, Vitamin C, Sulfonamide und andere Medikamente, die zu einer Erhöhung der Harnsäure führen. Forcierte Flüssigkeitsgabe mit Buscopan und Analgetika können die Akutsituation einer Nierenkolik meist ambulant lösen.

Bereits Ende der 90er Jahre wurde (Fellay 2001, Boubaker 2001) ein Anstieg des Serumkreatinins unter langfristiger Indinavir-Therapie beobachtet. Leitsymptom der ***Indinavir-Nephropathie*** ist die sterile Leukozyturie. Das Nierenparenchym ist echogen bei sonst normal großen Nieren. Ein Absetzen der Substanz führt meist zur Restitutio ad integrum. Differentialdiagnostisch muss bei der sterilen Leukozyturie unter Indinavir an die Urogenitaltuberkulose gedacht werden.

Tubulo-toxischer Schaden, *Fanconi-Syndrom*

Wenn die im Primärharn vom Glomerulum abfiltrierten Stoffe die Transportkapazität der rückresorbierenden Tubuluszellen übersteigen, werden sie mit dem Urin ausgeschieden. Das bekannteste Beispiel ist die Glukoseschwelle der Niere. Eine Transportstörung des Tubulussystems kann aber auch auf antivirale Medikamente wie Cidofovir, Tenofovir und Adefovir zurückgeführt werden. Man spricht dann von einem sekundären (medikamentös-induzierten) Fanconi-Syndrom. Dieses ist durch eine Funktionsstörung des Tubulussystems gekennzeichnet, ohne dass die GFR beeinträchtigt sein muss. Phosphat, Aminosäuren und Glukose sind im Urin vermehrt, Phosphat im Blut vermindert. Der Verlust von Aminosäuren, Phosphat, Glukose, Bikarbonat und weiteren organischen und anorganischen Substanzen sowie Wasser kann sich klinisch mit vermehrtem Wasserlassen, Durst oder Müdigkeit manifestieren.

In Fallberichten wurde ein Nierenversagen vor allem bei vorgeschädigten Nieren beschrieben, meist unter geboosterten PI-Regimen mit Tenofovir sowie bei Begleiterkrankungen wie z. B. Leberzirrhose oder Hepatitis. Aus nephrologischer Sicht sollte eine ART bei Vorliegen von Proteinurie, nephrotischem Syndrom, Leberzirrhose und/oder Dyslipoproteinämie besonders sorgfältig ausgewählt werden; in diesen Fällen ist man gut beraten, auf potentiell nephrotoxische Substanzen wie Cidofovir, Adefovir und Tenofovir zu verzichten. Die Gabe von NRTIs ist prinzipiell möglich. Im Einzelfall kann auch ein Regime aus lediglich zwei geboosterten PIs „als nieren-neutrale Lösung“ gegeben werden. Bei Nierengesunden bestehen

dagegen derzeit keine Einschränkungen. Allerdings kann nur zu einem sorgfältigen Monitoring von Serumkreatinin, Proteinurie, Erythrozyturie, Glukosurie und Serumphosphat geraten werden.

Tenofovir und Niere

Angesichts des breiten Einsatzes von Tenofovir muss die renale Langzeittoxizität in Zukunft stärker beachtet werden. Die Inzidenz der an Gilead bis April 2005 gemeldeten unerwünschten renalen Ereignisse seit Zulassung auf der Basis von 455.392 Patientenjahren lag 29,2 renalen Ereignissen pro 100.000 Patientenjahre (Nelson 2006). Allerdings liefert das Meldeverhalten kein realistisches Abbild der Realität.

Als renales Ereignis ist unter Tenofovir das Fanconi-Syndrom führend (Inzidenz 22,4/100.000 Patientenjahre), einer renalen Funktionsstörung, die praktisch immer als Hypophosphatämie in Verbindung mit einer normoglykämischen Glukosurie und mittelschweren Proteinurie auftritt. Sie tritt im Mittel 7 Monate nach Beginn auf und bildet sich 4 bis 8 Wochen nach Absetzen wieder zurück (Izzedine 2004). Eine isolierte Hypophosphatämie ohne Glukosurie bei HIV ist noch kein Fanconi-Syndrom und kann genauso durch Fehlernährung, Vitamin D–Mangel, Diuretika oder Alkohol bedingt sein und muß nicht zum Absetzen von Tenofovir führen.

In den Zulassungsstudien war die Inzidenz renaler Ereignisse (Veränderung der Kreatininclearance, Glukosurie, Proteinurie, Hypokaliämie, Azidose) unter Tenofovir nicht häufiger als in den Kontrollgruppen. Bei vorbehandelten Patienten wurde allerdings nach 24 Wochen in 13 % (113 Wochen: 22 %) eine Hypophosphatämie beobachtet. Diese war häufiger als im Plazeboarm, jedoch nicht mit anderen tubulotoxischen Zeichen assoziiert (Gallant 2004+2006). Die mediane Zeit bis zu renalen Nebenwirkungen betrug in einer Studie etwa 9 Monate (Izzedine 2004). Das Risiko ist erhöht bei der Kombination mit nephrotoxischen Substanzen, einer Niereneerkrankung oder Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte, Sepsis, Dehydratation, weit fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder schwerem Hypertonus (Nelson 2006).

Tenofovir wird wie die anderen NRTIs renal eleminiert und muß bei Niereninsuffizienz in der Dosis angepaßt werden. Die Kombination mit geboosterten PIs ist entgegen früherer Fallberichte und der Tatsache, dass Ritonavir die Cmax und die AUC von Tenofovir um ca. 30 % erhöht, möglich. Dies wird auch durch in vitro-Studien bestätigt (Izzedine 2005, Ray 2005).

Nierengesunde Patienten sollten im ersten Behandlungsjahr mit Tenofovir monatlich, danach dreimonatlich überwacht werden. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen werden häufiger kontrolliert. Bei zusätzlich nephrotoxischen Substanzen, oder Medikamenten, die auch über den renalen Transporter hOAT1 ausgeschieden werden (Aminoglykoside, Amphotericin B, Famciclovir, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir, IL-2) wird die Nierenfunktion wöchentlich überwacht.

Dosierung von HAART bei Niereninsuffizienz

Es sind immer auch die Fachinformationen zu beachten. Da NNRTIs und PIs fast ausschließlich hepatisch eliminiert werden, ist eine Dosisanpassung nur für die NRTIs notwendig, es sei denn, es besteht gleichzeitig eine Leberinsuffizienz.

Tabelle 2: Dosierung von NRTIs bei Niereninsuffizienz

Substanz	Standarddosierung	CrCl (ml/min)	Dosierung
AZT (Retrovir®)	2 x 250 mg	> 10	2 x 250 mg
		< 10	300 – 400 mg
3TC (Epivir®)	1 x 300 mg oder	> 50	Standarddosis
	2 x 150 mg	30 – 49	1 x 150 mg
		< 30	erste Dosis 150 mg (15 ml), dann 100 mg (10ml)/die
		< 5	50 mg (5 ml) Initialdosis, dann weiter mit 25 ml (2,5 ml)/die
AZT+3TC (Combivir®)	2 x 1 Tabl.	> 50	Standarddosis
		< 50	Nicht empfohlen
ABC (Ziagen®)	2 x 300 mg	> 50	Standarddosis
		< 50	Kontraindiziert
AZT+3TC+ABC (Trizivir®)	2 x 1 Tabl.	> 50	Standarddosis
		< 50	Nicht empfohlen
D4T (Zerit®)	2 x 40 mg (> 60 kg)	> 50	Standarddosis
	2 x 30 mg (< 60 kg)	30 - 49	halbe Standarddosis
		< 30	viertel Standarddosis
			Einnahme nach HD, keine Zusatzdosis nach HD
DDI (Videx®)	1 x 400 mg (> 60 kg)	> 60	Standarddosis
	1 x 250 mg (< 60 kg)	30 - 59	halbe Standarddosis
	mit TDF maximal	10 - 29	1 x 150 bzw. 100 mg
	1 x 250 mg	< 10	1 x 100 bzw. 75 mg
			Keine Zusatzdosis nach HD
TDF (Viread®)	1 x 245 mg	> 50	Standarddosis
		30 - 49	245 mg alle 2 Tage
		10 - 29	245 mg alle 72-96 h
		HD-Patienten	245 mg alle 7 Tage nach HD bei 3 x 4 Stunden HD/ Woche
FTC (Emtriva®)	1 x 200 mg	> 50	Standarddosis
		30 - 49	200 mg alle 2 Tage
		15 - 29	200 mg alle 72 h
		< 15 (incl. HD)	200 mg alle 96 h
			Bei 3 x 3 Std. HD/Woche
TDF+ FTC (Truvada®)	1 x 1 Tablette	> 50	Standarddosis alle 24 Stunden
		30- 49	1 Tabl. alle 48 Stunden
		< 30 und HD	nicht empfohlen

Jeweils Tagesdosierungen, soweit nicht anders angegeben. HD=Hämodialyse

Im Rahmen einer Hepatitis-C-Therapie sollte bei niereninsuffizienten Patienten auf Ribavirin verzichtet werden (cave: Anämien), wenn die Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min/1,73 m² beträgt. T-20 (Fuzeon®) kann bis zu einer endogenen Kreatinin-Clearance von 30 ml/min/1,73 m² ohne Dosisreduktion eingesetzt werden, bei stärkerer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Ols und Niereninsuffizienz

Pneumocystis-Pneumonie

Da Cotrimoxazol in hohen Dosen nephrotoxisch ist, muss der Einsatz sorgfältig abgewogen werden. Pentamidin sollte als systemische Gabe vermieden werden.

Tabelle 3: PCP-Behandlung bei Niereninsuffizienz

	GFR normal	GFR >50 ml/min	GFR 10-50 ml/min	GFR <10 ml/min	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
Cotrimoxazol	160/800 mg 3 x 3 oder 4 x 2 (120 mg/kg Tagesdosis)	100 % alle 12 h	100 % alle 12-24 h	50 % alle 24 h	HD:+ halbe Dosis nach Dialyse CAPD: keine Anpassung CAVH: GFR 10-50 CVVHD: GFR <10
Dapson	100 mg alle 24 h	50-100 %	50 %	vermeiden	Vermeiden
Atovaquon	750 mg alle 12 h	100 %**	100 %**	100 %**	HD: keine Anpassung CAPD: keine Anpassung* CAVH: (GFR <10)**
Pentamidin	4 mg/kg alle 24 h	100 %	100 % alle 24-36 h	100 % alle 48 h s. Text !!!	HD: (GFR <10)*** CAPD: (GFR <10)** CAVH: (GFR <10)**

*Dosisfindungsstudien liegen nicht vor, normale Dosierung empfohlen.

**Dosisfindungsstudien existieren nicht, Dosierung wie bei GFR <10ml/min empfohlen.

HD = intermittierende Hämodialyse, CAPD = kontinuierliche Bauchfelldialyse; CAVH = kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration, CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration.

Zerebrale Toxoplasmose

Tabelle 4: Behandlung der zerebralen Toxoplasmose bei Niereninsuffizienz

	GFR normal	GFR>50 ml/min	GFR 10-50 ml/min	GFR<10 ml/min	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
Pyrimethamin	50-75 mg alle 24 h	100 %	100 %	100 %	HD: keine Anpassung CAPD: keine Anpassung CAVH: keine Anpassung
Clindamycin	150-300 mg alle 6 h	100 %	100 %	100 %	HD: keine Anpassung CAPD: (GFR <10)* CAVH: (GFR <10)* CVVHD: GFR normal
Sulfadiazin	2 g alle 6 h	vermeiden	vermeiden	vermeiden	vermeiden

* Dosisfindungsstudien existieren nicht, Dosierung wie bei GFR <10 ml/min empfohlen.

HD = intermittierende Hämodialyse, CAPD = kontinuierliche Bauchfelldialyse; CAVH = kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration, CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration.

CMV-, HSV-, VZV- Infektionen

Tabelle 5: Behandlung von CMV, HSV, VZV bei Niereninsuffizienz

Medikament	GFR normal	GFR>50 ml/min	GFR 10-50 ml/min	GFR<10 ml/min	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
Aciclovir	5-10 mg/kg alle 8 h	5 mg/kg alle 8-12 h	5 mg/kg alle 12-24 h	2,5 mg/kg alle 24 h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: GFR <10 CAVH: 6,5 mg/kg alle 24 h CVVHD: 6,5-15 mg/kg alle 24 h
Ganciclovir	5 mg/kg alle 12 h	3 mg/kg alle 12 h bei GFR 25-50 ml	3 mg/kg alle 24 h bei GFR 10-25 ml	15 mg/kg alle 24 h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: GFR <10 CAVH: 3,5 mg/kg alle 24h CVVHD: 2,5 mg/kg alle 24h
Valgan-ciclovir	900 mg alle 12 h	GFR 40-59 ml/min: 450 mg alle 12 h GFR 25-39 ml/min: 450 mg alle 24 h GFR 10-24 ml/min: 450 mg alle 48 h zur Induktionstherapie		unbekannt	Unbekannt
Foscavir	90 mg/kg alle 12 h	50-100 %	10-50 %	vermeiden	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: 60 mg/kg alle 48-72h CAVH: GFR 10-50
Cidofovir	5 mg/kg alle 7 Tage	100 %	0,5-2 mg/ kg alle 7 Tage	vermeiden	HD: GFR 10-50 CAPD: GFR 10-50 CAVH: vermeiden
Famciclovir	250 mg alle 8 h p.o.	alle 12 h	alle 48 h	50 % alle 48 h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: ? CAVH: GFR 10-50

HD = intermittierende Hämodialyse, CAPD = kontinuierliche Bauchfelldialyse; CAVH = kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration, CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration.

Literatur

1. Arribas J, et al. Superior outcome for tenofovir, FTC & efavirenz compared to fixed dose AZT/3TC (Combivir) & efavirenz in antiretroviral naive patients. 18th International Conference on Antiviral Research 2005, Barcelona.
2. Becker S, Balu R, Fusco J. Beyond serum creatinine: identification of renal insufficiency using glomerular filtration: implications for clinical research and care. Abstract 819, 12th CROI 2005, Boston.
3. Benitez Bermijo, et al. Decreased glomerular filtration in HIV patients treated with tenofovir. Abstract TuPe2.3C21, 3th IAS 2005, Rio.
4. Blick G, Greiger-Zanlungo P, Garton T, Hatton E, Lopez RJ. Tenofovir may cause severe hypophosphatemia in HIV/AIDS patients with prior adefovir-induced renal tubular acidosis. Abstract 718, 10th CROI 2003, Boston.
5. Breton et al. Tubulopathy consecutive to tenofovir-containing antiretroviral therapy in two patients infected with human immunodeficiency virus-1. Scand J Infect Dis 2004; 36: 527-528
6. Callens St et al: Fanconi-like syndrome and rhabdomyolysis in a Person with DHIV infection on highly active antiretroviral treatment including TNF. J Inf. 2003, 47: 262-263
7. Cheng A, Wulfsohn M, Cheng SS, Toole JJ. 2 year long term safety profile of tenofovir DF (TDF) in treatment-experienced patients from randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. Abstract 156, 9th EAC 2003; Warsaw, Poland.
8. Chin-Beckford N, Kaul S, Jayaweera DT. Comorbidities drive nephrotoxicity associated with tenofovir fumarate: a case series from Florida. Abstract WePeB5970, XV IAC 2004; Bangkok, Thailand.
9. Cockroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41
10. Conaldi P.G., Bottelli A. et al.: HIV-persistant infection and cytokine induction in mesangial cells; a potential mechanism for HIV-associated glomerulosclerosis. AIDS 200 ,14: 2045-2053
11. Créput C, Gonzales-Canali G, et al. Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with tenofovir. AIDS 2003;17:935-937.
12. Daugas E, Rougier JP, Hill G: Haart- related nephropathies in HIV – infected patients. Kidney Int. 2005; 67: 393- 403.

13. Day SL et al. Serum hypophosphattemia in Tenofovir Disoproxil fumarate Recipients is multifactorial in origin, questioning the utility of ist monitoring in clinical practice. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 38: 301- 4.
14. Eaton ME,.Selected rare, non-infectious syndromes associated with HIV infection. Top HIV Med 2005; 13: 75-8.
15. Estrada V, Ena J, Domingo P, et al. Renal safety of tenofovir DF in HIV treatment-experienced patients with adverse events related to NRTI use (Recover study). 44th ICAAC 2004; Washington, DC. Abstract H-169.
16. Fellay J., Boubaker K. et al: Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study, Lancet 2001; 358:1322-27
17. Franceschini et al. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. Kidney International 2005; 67:393-403
18. Gagnon RF, Tecimr S. et al. : The natural history of leucocyturia associated with indinavir treatment in HIV pos. individuals. Am J Nephrol 2000, 20: 448–454
19. Gallant et al. (TDF)Compared to Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs); IAS 2005: Abstract TuPe2.3C18
20. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. JAMA 2004; 292: 191-201.
21. Gallant J, Parish M, Keruly J, Moore R. Decline in renal function associated with tenofovir DF compared with nucleoside reverse transcriptase inhibitor treatment. Abstract 820, 12th CROI 2006, Boston.
22. Gallant JE et al.. Efficacy and safety of Tenofovir DF (TDF), Emtricitabine (FTC) and Efavirenz (EFV) compared to fixed dose AZT/ Lamv. (CBV) and EFV through 96 weeks in antiretroviral treatment- naïve patients. Int.Aids Conference IAS, Toronto 2006, TuPe 0064.
23. Gallais H, Lazzarin A, Adam A, et al. The Viread Expanded Access Program (EAP) in Europe/Australia: summary of the safety and efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in antiretroviral treatment (ART) experience patients. Abstract TuPeB4552, XV IAC 2004, Bangkok, Thailand.
24. Gaspar G et al: Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with Tenofovir: a call for caution. Aids 2004, 18: 351-352.
25. Grases F., Casta- Banza A. et al: Indinavir crystallization and urolithiasis. Int Urol Nephrol 1999; 31: 23-9.
26. Gupta S, Eustace JA, Winston JA et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV- infected patients: recommendations of the HIV Medicine Ass. Of the Inf. Disease Soc. Of America. Clin Infect Dis 2005, 40: 1559- 1585.
27. Haas M, Kaul S, Eustace JA HIV-associated immune complex glomerulonephritis with "lupus-like" features: a clinicopathologic study of 14 cases. Kidney Int. 2005; 67: 1381-90.
28. Horberg MA, Klein DB, Yu J, Sinn K, Yu J. Effect of tenofovir on renal function in a "real world" clinic setting. Abstract WePpB2066, XV IAC 2004, Bangkok, Thailand.
29. Inui KI, Masuda S. et al: Cellular and molecular aspects of drug transport in the kidney, Kidney Int. 2000 ,58: 904- 958
30. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. Nephrol Dial Transplant 2005; 20:743-746.
31. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment- experienced patients. AIDS 2004; 18: 1074- 76.
32. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard- Bagnis C, Deray G. Drug induced Fanconi`s syndrome. Am J Kidney Dis 2003; 41: 292- 309.
33. Izzedine H, Launday-Vacher V, Deray J: Renal tubular transporters and antiviral drugs: an update. AIDS 2005, 19: 455-62.
34. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. Nephrol Dial Transplant 2005; 20:743-746.
35. Jaegel-Guedes E, Wolf E, Ruemmelein N, et al. Incidence of tenofovir-related nephrotoxicity in a large outpatient cohort. Abstract We-PeB5937, XV IAC 2004, Bangkok, Thailand.
36. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. AIDS 2005;19:685-694.
37. Julg BD, Bogner JR, Crispin A, Goebel FD. Progression of renal impairment under therapy with tenofovir. AIDS 2005; 19: 93- 99.
38. Karras A et al: Tenofovir related Nephrotoxicity in Human Immunodeficiency Virus- Infected Patients: three cases of Renal Failure, Fanconi Syndrome, and Nephrogenic Diabetis Insipidus. Clinic Infect Dis 2003; 36: 1070-1073.
39. Kearney BP, Liaw S, Yale K, et al. Pharmacokinetics following single dose administration of tenofovir DF in subjects with renal impairment. Poster P4, 6th ICDTHI 2002, Glasgow.
40. Kinai E, Hanabusa H et al. Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alcaline phosphatase levels. AIDS 2005; 19:2031-2041.
41. Klotman PE. HIV-associated nephropathy. Kidney Int 1999; 56: 1161-1176.
42. Kopp JB, Miller KD, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalties associated with indinavir. Ann Intern Med 1997; 127: 119-125.
43. Leen et al. Pharmacokinetics of enfurvitide in a patient with impaired renal function; Clin Infect Dis 2004; 39: e119-e121
44. Lewis S, Gathe J, Ebrahimi R, Flaherty J, Wallace RJ. Comparative evaluation of renal function (RF) in HIV-infected, treatment-naïve patients of African American (AA) descent receiving HAART regimens containing either tenofovir DF (TDF) or zidovudine. Abstract TuPeB4599, XV IAC 2004; Bangkok, Thailand.
45. Louie et al: Factors increasing the risk of renal dysfunction with tenofovir difumarate(TDF). Abstract TuPe3.5B01, 3rd IAS 2005;
46. Louie et al: Multidrug Resistance Protein-2(MRP2) inhibition by ritonavir increases tenofovir-associated renal epithelial cell cytotoxicity. Abstract WePe3.3C09, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.
47. Malik et al. Acute renal failure and Fanconi syndrome in an AIDS patient on tenofovir treatment-case report and review of literature; J Infect 2005; 51: E61-65
48. Marras D., Bruggeman L A et al: Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients of HIV-associated nephropathy. Nature Medicine 2002; 8: 522-6.
49. Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. AIDS 2005;19:93-95.
50. Molina JM, Gathe J, Lim PL, et al. Comprehensive resistance testing in antiretroviral naïve patients treated with once-daily lopinavir/ritonavir plus tenofovir and emtricitabine: 48-week results from study 418. Abstract WePeB5701, XV IAC 2004; Bangkok, Thailand.
51. Murphy MD et al, fatal lactic acidosis and acute renal failure after assition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. Clin Infect Dis 2003, 36: 1082-1085.
52. Nelson M, Cooper D, Schooley R et al. The safety of Tenofovir DF for the treatment of HIV infection: the first 4 years. Abstract 781, 13th CROI 2006, Denver.
53. Parish MA, Gallant J, Wallace B et al. Comparative evaluation of renal function in patients trated with tenofovir DF vs. nucleoside reverse transcriptase inhibitors. 11 th CROI 2004, # 751.
54. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004; 35: 269-273.
55. Ray AS et al., Efflux of Tenofovir by multidrug- resistance associated protein 4 (MRP4) is not affected by HIV Protease- Inhibitors. 10th EACS Dublin 2005, PE 4.3/13.

56. Reisler R, Jacobson L, Gupta S, et al. Chronic kidney disease and the use of HAART. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 818.

57. Rollot F et al: Tenofovir-Related Fanconi Syndrome with Nephrogenic Diabetes Insipidus in a Patient with Acquired Immunodefiency Syndrome: The Role of Lopinavir-Ritonavir-Didanosine. Clinic Infect Dis 2003: 37: e174-6.

58. Rodriguez-Gomez et al. Tenofovir-Related Fanconi Syndrome in HIV Positive Patients: The Role of Interaction With Other antiretroviral Drugs. IAS 2005; Abstract TuPe2.4C06

59. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. AIDS 2002; 16:1257-63.

60. Szczech L A. , Renal diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection: Epidemiology, Clinical Course, and Management. Clin Infect Dis 2001; 33:115-119

61. Wali RK, Drachenberg CI et al: HIV-1-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. Lancet 1998, 352:783-784

62. Winston J A, Bruggeman L A et al, Nephropathy and Establishment of a renal Reservoir of HIV Type 1 during Primary Infection. N Engl J Med 2001; 344: 1979-1984

63. Winston et al. Minor changes in Calculated Creatinine Clearance and Anion-Gap are associated with Tenofovir DF Containing Highly Active Antiretroviral Therapy. IAS 2005, Abstract TuPe2.3C23

23. Organtransplantation bei HIV-Infektion

Christian Hoffmann

Die Transplantation von Organen bei HIV-Patienten war früher undenkbar. Die wenigen verfügbaren Organe sollten Menschen gegeben werden, die bessere Überlebenschancen hätten, so der Konsens. Auch bestand die Sorge, dass eine im Anschluss an die Transplantation erforderliche Immunsuppression den Verlauf der HIV-Infektion ungünstig beeinflussen würde. Hinzu kamen Vorbehalte der Operateure, derartige Hochrisikoeingriffe an infektiösen Patienten vorzunehmen.

Durch HAART hat sich die Lebenssituation von HIV-Patienten grundlegend gewandelt. Dies hat auch bei Transplantationen zu einem Umdenken geführt. In einer Umfrage an 87 deutschen Transplantationszentren lehnten 2004 nur noch 39 % die Transplantation bei HIV-Patienten grundsätzlich ab (Fruhauf 2004). Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer gemäß §16 Transplantationsgesetz vom 28.02.2003 können HIV-positive Patienten „nach Prüfung aller Einzelumstände" auf Wartelisten aufgenommen werden. Vereinzelt sind in Deutschland in den letzten Jahren auch schon Organe transplantiert worden (Zimmermann 1999, Schliefer 2000, Bierwirth 2003, Fruhauf 2004, Vogel 2005). In Zukunft ist damit zu rechnen, dass allein durch die längere Überlebenszeit mehr HIV-Patienten transplantationsbedürftig werden als früher. Vor allem der Bedarf an Lebern wird steigen. Von den 40-60.000 HIV-Patienten in Deutschland sind etwa 15 % HCV-koinfiziert, und rund 10 % sind HBs-Antigen-Träger. In einigen Kohorten ist Leberversagen inzwischen eine häufigere Todesursache als AIDS.

Nierenerkrankungen wie HIV-assoziierte Nephropathien und Glomerulonephritiden spielen ebenfalls eine gewisse Rolle – auch bei Nieren ist mit einem steigenden Bedarf zu rechnen. Die Prognose dialysierter HIV-Patienten ist schlecht und lag in einer älteren Kohorte von 42 Patienten bei nur 11 Monaten (Perinbasekar 1996). Inzwischen zeigte eine kleinere Studie, dass sich die Prognose von HIV-infizierten Patienten mit Dialyse im HAART-Zeitalter etwas verbessert hat (Ahuja 2000).

Im Folgenden wird die aktuelle Datenlage zur Organtransplantation bei HIV-Patienten beschrieben (zur Stammzelltransplantation siehe *Maligne Lymphome*, Seite 457).

Schlechtere Überlebensraten von HIV-Infizierten?

Ein Argument, das noch immer gegen die Organtransplantation bei HIV-Infizierten ins Feld geführt wird, sind vermeintlich schlechtere Überlebenschancen nach Transplantation. Dieses Argument ist aus mindestens zwei Gründen nicht haltbar:

Erstens aus ethischen Erwägungen, weil auch eine theoretisch etwas schlechtere Überlebenschance kein (absoluter) Ablehnungsgrund sein darf – schon angesichts der vielen älteren Patienten oder auch Diabetiker, denen ja auch Organe transplantiert werden, obwohl ihre Prognose deutlich schlechter ist. Oder angesichts der vielen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die eine neue Leber bekommen, obwohl fast sicher ist, dass die neue Leber erneut infiziert wird und viele Patienten dann an einer Transplantat-Zirrhose sterben werden (oder re-transplantiert werden müssen). Lebertransplanteure erwarten heute von einem Patienten auf der Warteliste eine von der Lebererkrankung unabhängige Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren

(Dr. J. Tepel, Universität Kiel, pers. Mitteilung). Welchem HIV-Patienten kann man eine solche Zeitspanne heute nicht zusprechen? Die Gesellschaft darf nicht mit zweierlei Maß messen und bestimmte Patientengruppen transplantieren und andere nicht (Halpern 2002).

Zweitens ist die Situation heute eine andere als früher. Die Erfahrungen in der prä-HAART-Ära waren zweifellos schlecht: In einer Analyse aller Nierentransplantationen 1987-1997 in den USA waren 32 von 63.210 Patienten HIV-infiziert (Swanson 2002). Obwohl jünger, mit jüngeren Spendern und besserem HLA-Matching in die Transplantation gegangen, war das Drei-Jahres-Überleben reduziert. In einer multivariaten Analyse war HIV unabhängig assoziiert mit erhöhter Mortalität und reduziertem Transplantat-Überleben. Schlechte Erfahrungen wurden auch mit Lebertransplantationen gemacht (Bouscarat 1994), die überdies ungünstig den Verlauf der HIV-Infektion beeinflussten (Erice 1991).

Wie sieht es in der HAART-Ära aus? Bislang gibt es eine Reihe von Kohortenstudien mit meist guten Erfahrungen (Tabelle 1). In den USA werden derzeit prospektiv Fälle gesammelt. Einschlusskriterien sind CD4-Zellzahl über 200/µl bei Nieren- bzw. über 100/µl bei Lebertransplantation sowie eine Viruslast unter 50 Kopien/ml. AIDS ist kein Ausschlusskriterium. Bei der letzten Auswertung von 45 von 275 geplanten Patienten waren die Überlebensraten vergleichbar der von HIV-negativen Patienten (Roland 2006).

Tabelle 1: Überlebensraten nach Organtransplation von HIV-infizierten Patienten

Quelle	N	Verlauf
Norris 2004 (England)	14 L	7/7 Patienten ohne HCV leben (22-89 Mo), 5/7 Patienten mit HCV tot (nach 3-23 Mo), Update von Prachialis 2001
Roland 2002 (USA)	26 N 19 L	Medianes FU 314 Tage. 1-J-ÜLZ von Patient und Transplantat für Niere 91 % und 71 %, für Leber 92 % und 79 % – keine Unterschiede zur UNOS Database HIV-negativer Personen
Neff 2003 (USA)	16 L	14/16 leben, 12/14 > 1 Jahr. 6/16 mit "acute cellular rejection", 6/16 mit Tacrolimus®-Toxizität durch Interaktionen mit PIs. ÜLZ Patient und Transplantat mit HIV-negativen Pat. „vergleichbar"
Ragni 2003 (USA)	24 L	ÜLZ 87 %, 73 % und 73 % nach 12, 24 und 36 Monaten (87 %, 82 % und 78 % bei HIV-negativen Patienten). Risikofaktoren: HAART-Intoleranz, CD4 < 200 oder VL > 400 post-Tx, HCV
Vogel 2005 (D, Bonn)	7 L	6/7 leben nach medianem FU von 24 Mo. 1 Todesfall nach 3 Mo (intrathorakale Blutungen), 1 neues KS
Kumar 2005 (USA)	40 N	2-J-ÜLZ von Patient und Transplantat 82 % und 71%
Qui 2006 (USA)	38 N	5-J-ÜLZ von Transplantat und Patient bei HIV tendentiell (nicht signifikant) sogar besser als bei negativen Kontrollen (76 % versus 65 % und 91 % versus 87 %)
Miro 2006 (Spanien)	50 L	ÜLZ 85 %, 75 % und 66 % nach 12, 24 und 36 Monaten, 5/10 Todesfälle HCV-assoziiert

Tabelle: Kohortenstudien zu Transplantation in der HAART-Ära.

FU = Follow-up, Mo = Monate, N = Niere, L = Leber. ÜLZ = Überlebenszeit. Teilweise wurden Patienten mehrfach ausgewertet (Roland 2003, Neff 2003, Ragni 2003)

Reinfektion des Transplantats bei HBV und HCV

Ein Problem – nicht nur bei HIV-infizierten Patienten – ist die Reinfektion der transplantierten Organe, vor allem bei Hepatitis C und B. Bei Hepatitis C ist die Reinfektion unausweichlich, meist wird mit Interferon und Ribavirin behandelt. Dennoch ist HCV ein unabhängiger Faktor für ein schlechteres Überleben bei HIV-infizierten Patienten nach Lebertransplantation (Ragni 2003, Vitecoq 2003, Norris 2004, Miro 2006, de Vera 2006). Bei HBV wird meist mit Immunglobulinen und 3TC behandelt. In der Regel kann eine Reinfektion verhindert werden. Etwaige 3TC-Resistenzen können durch neue Nukleosidanaloga wie Adefovir, Tenofovir oder Entecavir vermutlich suffizient behandelt werden (Übersicht über HBV-Problematik: Terrault 2006).

Verschlechtern Immunsuppressiva die Immunlage?

Häufig wird auf die Gefahr der Verschlechterung der HIV-Infektion durch die immunsuppressive Therapie hingewiesen. Die Befürchtungen richten sich besonders auf Herpesviren (CMV, EBV, HSV, HHV-8), da diese Erreger bzw. ihre Reaktivierungen sowohl HIV-Patienten als auch transplantierten Patienten gefährlich werden können (Fishman 2001).

In den Patientenserien aus der HAART-Ära wurden solche Befürchtungen bislang nicht bestätigt. In den beschriebenen Kohorten ist kaum ein Patient an AIDS und/oder schwer an Herpesviren erkrankt. In der bislang größten US-Kohorte gab es lediglich zwei schwere Infektionen (1 x CMV, 1 x Soor-Ösophagitis). Bei den meisten Patienten blieb die CD4-Zellzahl stabil. In der deutschen Untersuchung (Vogel 2003) entwickelte ein Patient ein Kaposi-Sarkom, das sich unter Reduktion der Immunsuppressiva zurückbildete.

Laboruntersuchungen zeigen, dass Immunsuppressiva von HIV-infizierten Patienten gut toleriert werden. In einer plazebo-kontrollierten Studie mit niedrigdosiertem Cyclosporin A (2 x 2 mg/kg CsA/die) an asymptomatischen HIV-Patienten zeigte sich kein negativer Einfluss auf CD4- und CD8-Zellen sowie antigenspezifische Immunantworten (Calabrese 2002). Auch bei neun nierentransplantierten HIV-Patienten wurde, abgesehen von einem passageren Abfall der naiven CD4-Zellen, kein wesentlicher Einfluss auf Aktivierungsmarker im Verlauf eines Jahres beobachtet (Roland 2003). Mycophenol (Cellcept®), das ebenfalls bei Patienten mit Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation eingesetzt wird, wurde aufgrund seiner Hemmung der Lymphozyten-Proliferation sogar schon als Therapieoption bei HIV-Patienten ohne Transplantation getestet, weil man sich dadurch eine Reduktion von Zielzellen und eine Hemmung der viralen Replikation erhofft. Erste Berichte an wenigen Patienten scheinen einen Effekt auf die Viruslast zumindest in einigen Fällen zu belegen (Margolis 2002, Press 2002). Sicher zu sein scheint jedenfalls, dass Mycophenol auch von HIV-Patienten gut vertragen wird.

Kommt es zu einer Abstoßungsreaktion, kann wie bei HIV-negativen Patienten auch Thymoglobulin versucht werden, um die Reaktion zu unterdrücken. Allerdings kommt es unter Thymoglobulin zu deutlichen und lang anhaltenden CD4-Zell-Abfällen, die in einer kleinen Studie zu vermehrten Infektionen führten (Carter 2006).

Immunsuppressiva und ART – cave Interaktionen?

Ein wichtiges, aber beherrschbares Problem sind die Interaktionen zwischen Immunsuppressiva und antiretroviraler Therapie. Die Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin und Tacrolimus werden über das Cytochrom-p450-Enzym CYP3A4 metabolisiert (Sheikh 1999), weshalb in Kombination mit HAART erhebliche Spiegeländerungen möglich sind. Man kann nur raten, engmaschig Spiegel sowohl der Immunsuppressiva als auch der antiretroviralen Substanzen zu bestimmen.

Vor allem Tacrolimus muss reduziert werden: Bei sechs lebertransplantierten Patienten mit PIs (5 Nelfinavir, 1 Indinavir) lag die durchschnittliche Tacrolimusdosis bei 0,6 mg/die. Sie war damit 16 Mal niedriger als bei HIV-negativen Kontrollen. Auch in einer Studie an drei Patienten mit Lopinavir/r (Jain 2003) waren die Tacrolimus-Spiegel um das 10-20-fache erhöht – die Dosis der Patienten musste jeweils von 3-10 mg/die auf einen Bruchteil, nämlich auf 0,5-1,0 mg/Woche reduziert werden. Bei vier Nierentransplantierten unter NNRTIs konnte Tacrolimus dagegen normal dosiert werden (Jain 2002).

Auch Cyclosporin muss angepasst werden, vor allem bei Kombination mit Ritonavir. In einer Studie wurden 25 %ige Dosisreduktionen unter PI-Gabe notwendig (Stock 2003), in einer anderen Studie wurde Cyclosporin sogar auf 5-25 % der Ausgangsdosis reduziert (Vogel 2004). Bei Fosamprenavir war eine Reduktion um das 12-fache nötig, wenn es geboostert wurde, ohne Boosterung nur um das 3,5 fache (Guaraldi 2006).

NNRTIs und Cyclosporin beeinflussen sich vermutlich weniger (Frassetto 2005), obgleich es mindestens einen Bericht gibt, nach dem auch unter Efavirenz eine Dosisreduktion von Cyclosporin erforderlich wurde (Tseng 2002). In einer longitudinalen Studie nahm die orale Bioverfügbarkeit von Cyclosporin über 24 Monate linear zu und führte so zu einer progressiven Dosisreduktion – die Autoren vermuteten vor allem eine intestinale Interaktion (Frassetto 2003). In einem anderen Fall verdreifachten sich die Cyclosporin-Spiegel nach Beginn einer HAART mit Saquinavir (Brinkman 1998). Möglicherweise werden PI selber, wenn mit Cyclosporin A oder Tacrolimus kombiniert, in ihren Spiegeln verändert (Frassetto 2003, Guaraldi 2005).

Fazit: Die Datenlage ist begrenzt, jeder Patient muss individuell eingestellt werden. Ein Ab-, Um- oder Wiederansetzen einer HAART muss unter engmaschigen Spiegelkontrollen geschehen! Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist wichtig.

Andere Organe als Leber, Niere: Herz, Pankreas

Im Juni 2003 sorgte ein Artikel im New England Journal of Medicine für Aufsehen (Calabrese 2003). Ungewöhnlich war die Autorenliste: als Letztautor fungierte Dr. Zackin, der mit einem Ärzteteam aus Cleveland/USA die erste erfolgreiche Herztransplantation der Welt bei einem AIDS-Patienten beschrieb, nämlich seine eigene. Zackins HIV-Infektion war seit 1992 bekannt, und im Rahmen eines massiven Immundefekts war es bei dem Havard-Forscher zu mehreren AIDS-Erkrankungen gekommen, darunter eine PCP, MAC und eine CMV-Colitis. Im Zuge einer Kaposisarkom-Therapie mit Anthrazyklinen entwickelte sich schließlich eine schwere Herzinsuffizienz mit einer Auswurffraktion von zuletzt nur noch 10 %. Zackin bedurfte ständiger Katecholamine, schließlich sogar einer intraaortalen Ballonpumpe.

Die HIV-Infektion war derweil unter Kontrolle, die CD4-Zellen lagen unter HAART über 350/µl, die Viruslast unter der Nachweisgrenze. Angesichts der iatrogenen Myokardschädigung entschloss man sich schließlich, den Patienten auf die Warteliste zu setzen, und im April 2001 folgte die Transplantation. Seitdem kam es zwar zu mehreren Abstoßungsepisoden, die durch eine kurzfristige Steigerung der Steroiddosis beherrschbar waren, jedoch ansonsten zu keiner wesentlichen Komplikation. Ein weiterer erfolgreicher Fall (ebenfalls Überleben von mehr als zwei Jahren) wurde publik (Morgan 2003). Aus der Prä-HAART-Ära gibt es nur sehr wenige Erfahrungen. Es existiert allerdings der Fall eines perioperativ infizierten Patienten, der nach 6 Jahren an AIDS verstarb (Calabrese 1998). Auch der erste Fall einer kombinierten Nieren-Pankreas-Transplantation wurde berichtet (Toso 2003). Auch dieser Patient überlebte bislang mehr als 2 Jahre, war allerdings zuvor asymptomatisch hinsichtlich der HIV-Infektion und benötigte bislang keine HAART.

Transplantation praktisch

Man kann HIV-Behandlern nur raten, sich nachdrücklich für die Patienten, die ein Organ benötigen, einzusetzen. Von allein passiert meist nichts. Bewährt hat sich die direkte Kontaktaufnahme zu einem größeren Transplantationszentrum. Dort rennt man allerdings nicht immer offene Türen ein, denn aus verständlichen Gründen sind Transplanteure nur selten begeistert von der Aussicht, derartige Hochrisikoeingriffe an infektiösen Patienten vorzunehmen. Diese Vorbehalte sollten ernst genommen werden, schließlich ist der Operateur einem zwar niedrigen, aber eben auch nicht zu vernachlässigenden Risiko ausgesetzt. Hauptaufgabe des HIV-Behandlers ist es daher, dafür zu sorgen, dass die Viruslast des Patienten unter der Nachweisgrenze ist und somit das Infektionsrisiko zu minimieren. Es gilt aber auch: Nicht abwimmeln lassen, feste Ansprechpartner suchen, nachhaken, informieren! Bisweilen sind Transplanteure über den letzten Stand der Fortschritte in der HIV-Therapie nicht im Bilde (was auch nicht erwartet werden kann). Im Bedarfsfall ist die Deutsche Transplantationsgesellschaft behilflich, Kontakt zu einem Transplantationszentrum herzustellen: Prof. Dr. Uwe Heemann (Generalsekretär), II. Medizinische Klinik der Technischen Universität München Nephrologie, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Str. 22, 81675 München. Tel.: 089-4140-2231 Fax: 089-4140-4878. Email: uwe.heemann@lrz.tum.de.

Literatur

1. Ahuja T, Borucki M, Grady J. Highly active antiretroviral therapy improves survival of HIV-infected hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2000, 36:574–580. http://amedeo.com/lit.php?id=10977790
2. Bierwirth J, Nashan B, Strassburg CP, et al. Liver transplantation (LTx) in budd-chiari-syndrom (BCS) in HIV-infection. Abstract 162, 9. Deutscher und 14. Österreichischer AIDS-Kongress 2003, Eur J Med Res 8 (Suppl): 69
3. Bouscarat F, Samuel D, Simon F, Debat P, Bismuth H, Saimot AG. An observational study of 11 French liver transplant recipients infected with HIV type 1. Clin Infect Dis 1994, 19:854-9. http://amedeo.com/lit.php?id=7893869
4. Brinkman K, Huysmans F, Burger DM. Pharmacokinetic interaction between saquinavir and cyclosporine. Ann Intern Med 1998, 129:915-916.
5. Calabrese F, Angelini A, Cecchetto A, et al. HIV infection in the first heart transplantation in Italy: fatal outcome. APMIS 1998, 106:470-4. http://amedeo.com/lit.php?id=9637269
6. Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J, et al. Placebo-controlled trial of cyclosporin-A in HIV-1 disease: Implications for solid organ transplantation. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29:359-362. http://amedeo.com/lit.php?id=11917239
7. Calabrese LH, Albrecht M, Young J, et al. Successful cardiac transplantation in an HIV-1-infected patient with advanced disease. N Engl J Med 2003, 348:2323-8. http://content.nejm.org/cgi/content/extract/348/23/2323
8. Carter JT, Melcher ML, Carlson LL, Roland ME, Stock PG. Thymoglobulin-associated Cd4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. Am J Transplant 2006; 6: 753-60. http://amedeo.com/lit.php?id=16539632
9. de Vera ME, Dvorchik I, Tom K, et al. Survival of liver transplant patients coinfected with HIV and HCV is adversely impacted by recurrent hepatitis C. Am J Transplant 2006; 6: 2983-93. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=17062005
10. Erice A, Rhame FS, Heussner RC, Dunn DL, Balfour HH Jr. HIV infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. Rev Infect Dis 1991, 13:537-47. http://amedeo.com/lit.php?id=1822098

11. Fishman JA, Rubin RH. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals: obstacles and opportunities. Transplant Proc 2001, 33:1310-4

12. Frassetto L, Baluom M, Jacobsen W, et al. Cyclosporine pharmacokinetics and dosing modifications in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. Transplantation 2005, 80:13-7. http://amedeo.com/lit.php?id=16003227

13. Fruhauf NR, Koditz R, Radecke K, et al. Organ transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients. Results of a survey in German transplantation centres. Chirurg 2004, 75:681-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15258750

14. Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, et al. Role of therapeutic drug monitoring in a patient with HIV infection and end-stage liver disease undergoing orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 2005, 37:2609-10. http://amedeo.com/lit.php?id=16182761

15. Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, et al. Pharmacokinetic interaction between Amprenavir/Ritonavir and FosAmprenavir on cyclosporine in two patients with human immunodeficiency virus infection undergoing orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 2006; 38: 1138-40. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16757288

16. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002, 347:284-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12140307

17. Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. Liver Transpl. 2002, 8:841-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12200788

18. Jain AB, Venkataramanan R, Eghtesad B, et al. Effect of coadministered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. Liver Transpl 2003, 9:954-60. http://amedeo.com/lit.php?id=12942457

19. Kumar MS, Sierka DR, Damask AM, et al. Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. Kidney Int 2005, 67:1622-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15780120

20. Margolis DM, Kewn S, Coull JJ, et al. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 31:45-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12352149

21. Miró J, Montejo M, Vargas V, et al. Orthotopic liver transplantation in HIV-1-infected patients in Spain: A prospective cohort study of 50 cases. Abstract 875, 13th CROI 2006, Boston

22. Morgan JA, Bisleri G, Mancini DM, Aberegg SK, Calabrese LH. Cardiac Transplantation in an HIV-1-Infected Patient. N Engl J Med 2003, 349: 1388-1389

23. Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. Liver Transpl 2003, 9:239-47. http://amedeo.com/lit.php?id=11726833

24. Norris S, Taylor C, Muiesan P, et al. Outcomes of liver transplantation in HIV-infected individuals: the impact of HCV and HBV infection. Liver Transpl 2004, 10:1271-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15376307

25. Perinbasekar S, Brod-Miller C, Pal S, Mattana J. Predictors of survival in HIV-infected patients on hemodialysis. Am J Nephrol 1996, 16:280-6. http://amedeo.com/lit.php?id=8739279

26. Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, et al. Liver transplantation in adults coinfected with HIV Transplantation 2001, 72:1684-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11726833

27. Press N, Kimel G, Harris M, et al. Case series assessing the safety of mycophenolate as part of multidrug rescue treatment regimens. HIV Clin Trials 2002, 3:17-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11819181

28. Qiu J, Terasaki PI, Waki K, Cai J, Gjertson DW. HIV-positive renal recipients can achieve survival rates similar to those of HIV-negative patients. Transplantation 2006; 81: 1658-61. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16794531

29. Ragni MV, Belle SH, Im K, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. J Infect Dis 2003, 188: 1412-20. http://amedeo.com/lit.php?id=14624365

30. Roland M, Stablein D, Bredt B, et al. No changes in immune activation phenotypes, response to antigen, or CD8+ T-cell mediated HIV suppression in transplant recipients receiving immunosuppression. Abstract 392, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=56

31. Roland ME, Stock PG. Solid organ transplantation is a reality for patients with HIV infection. Curr HIV/AIDS Rep 2006; 3: 132-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16970840

32. Schliefer K, Paar WD, Aydemir G, et al. Orthotopic liver transplantation in a 33-year-old patient with fulminant hepatitis B and HIV infection. Dtsch Med Wochenschr. 2000, 125:523-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10829796

33. Sheikh AM, Wolf DC, Lebovics E, Goldberg R, Horowitz HW. Concomitant human immunodeficiency virus protease inhibitor therapy markedly reduces tacrolimus metabolism and increases blood levels. Transplantation 1999, 68: 307–309. http://amedeo.com/lit.php?id=10440408

34. Spital A. Should all HIV-infected patients with end-stage renal disease be excluded from transplantation? The views of U.S. transplant centers. Transplantation 1998, 65:1187-91. http://amedeo.com/lit.php?id=9603166

35. Stock PG, Roland ME, Carlson L, et al. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. Transplantation. 2003, 76:370-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12883195

36. Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, Jones CA, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of HIV seropositivity on graft and patient survival after cadaveric renal transplantation in the US in the pre HAART era: an historical cohort analysis of the United States Renal Data System. Transpl Infect Dis 2002, 4:144-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12421459

37. Terrault NA, Carter JT, Carlson L, Roland ME, Stock PG. Outcome of patients with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus infections referred for liver transplantation. Liver Transpl 2006; 12: 801-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16628690

38. Toso C, Berney T, Oberholzer J, et al. Kidney-pancreas transplantation in a long-term non-progressor HIV-infected recipient. Am J Transplant 2003, 3:631-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12752321

39. Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, Humar A, Conly J. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. AIDS 2002,16:505-6.

40. Vittecoq D, Teicher E, Merad M, Vallee JD, Dussaix E, Samuel D. Liver transplantation is it possible in HIV/HCV co-infected patients? Pathol Biol (Paris) 2003, 51:525-7. http://amedeo.com/lit.php?id=14568603

41. Vogel M, Voigt E, Michaelis HC, et al. Management of drug-to-drug interactions between cyclosporine A and the protease-inhibitor lopinavir/ritonavir in liver-transplanted HIV-infected patients. Liver Transpl 2004, 10:939-44. http://amedeo.com/lit.php?id=15237382

42. Vogel M, Voigt E, Schafer N, et al. Orthotopic liver transplantation in human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients: outcome of 7 patients from the Bonn cohort. Liver Transpl 2005, 11:1515-21. http://amedeo.com/lit.php?id=16315295

43. Zimmermann U, Kohnle M, Ross B, et al. Orthotopic liver transplantation in an HIV/HCV-coinfected haemophiliac - a case report. Abstract F1106, 7. Deutscher AIDS-Kongress 1999, Eur J Med Res 4 (Suppl I): 53.

24. HIV-assoziierte Haut- und Schleimhauterkrankungen

Helmut Schöfer
Falk Ochsendorf

Allgemeiner Teil

Seit den ersten, 1981 erschienenen Berichten über AIDS-Patienten spielten Haut- und Schleimhautbefunde eine wichtige Rolle in der klinischen Diagnostik der HIV-Infektion. An erster Stelle stand zunächst das Kaposi-Sarkom (Friedman-Kien 1981), aber von Anfang an wurden auch opportunistische Infektionen der Haut (z. B. exulzerierende Herpes simplex-Infektionen) und der Mundschleimhaut (orale Candida-Infektionen) als sogenannte Markererkrankungen der erworbenen Immundefizienz beschrieben. Das Erregerspektrum reicht dabei von Viren über Pilze und Bakterien bis zu den Protozoen und Parasiten (Gottlieb 1981, Siegal 1981, Farthing 1989, Schöfer 1991, Berger 1997).

Die Immundefizienz erlaubt sonst harmlosen Saprophyten der Körperoberflächen und Follikelöffnungen ein invasives Wachstum. Lebensbedrohliche Infektionen werden möglich. Tabelle 1 zeigt die häufigsten Dermatosen der HIV-infizierten Patienten der Frankfurter Universitätshautklinik. Vergleicht man diese Daten mit anderen Breitengraden bzw. sozioökonomischen Bedingungen, so ergeben sich deutliche Unterschiede in Art und der Schwere der Infektionen. Heißes, feuchtes Klima, unzureichende Hygiene und fehlende Behandlungs-möglichkeiten steigern Inzidenz und Prävalenz infektiöser Hauterkrankungen erheblich (Raju 2005).

In tropischen und subtropischen Regionen spielen sexuell übertragbare Erkrankungen wie der Herpes genitalis, das Chancroid (Ulcus molle) und andere ulzerierende Genitalerkrankungen eine maßgebliche Rolle bei der Verbreitung der HIV-Infektion. In Europa erleben die Syphilis und das Lymphogranuloma venereum (LGV) eine Renaissance. Wichtige Träger dieser Epidemie (2/3 aller Syphilisfälle und >90% aller LGV-Fälle) sind homosexuelle Männer (MSM). Vielfach belegten orale Primärinfektionen, dass sich die Betroffenen des orogenitalen Infektionsrisikos der Syphilis nicht bewusst waren. „Safer sex“ wird nicht mehr ausreichend beachtet. In den Großstädten hat sich die Zahl der männlichen Syphilispatienten in den letzten fünf Jahren vervielfacht. Für Frauen wurde bisher zwar keine Zunahme beobachtet; es ist jedoch mit einem Anstieg heterosexueller Syphilisübertragungen zu rechnen. Die Zunahme der Syphilis bei MSM zeigen die epidemiologischen Zahlen des RKI: Bereits 2003 übertrafen die Syphilismeldungen nach dem Infektionsschutzgesetz die HIV-Neuinfektionen um fast 1.000 Patienten (Robert Koch Institut 2003). Dieser Anstieg zog – wegen des gleichen Übertragungsweges zu erwarten – eine Zunahme der HIV-Neuinfektionen nach sich.

Problematisch für die Behandlung der Syphilis ist der Wegfall der Standardpräparate Clemizol- und Procainpenicillin, die in Deutschland seit 2003 bzw. 2005 nicht mehr verfügbar sind. Benzathinpenicilline (Tardocillin®, Pendysin®) stehen im Verdacht, besonders bei immundefizienten Patienten eine Neurosyphilis nicht sicher verhindern zu können. Die Behandlungsleitlinien für die Syphilis wurden da-

her von der Deutschen STD-Gesellschaft überarbeitet und sind unter http://leitlinien.net/ und der Homepage der DSTDG abrufbar (Schöfer 2005).

Für das sexuell übertragbare humane Herpesvirus Typ 8 (HHV-8), das maßgeblich an der Pathogenese des Kaposi-Sarkoms (KS) beteiligt ist, gibt es regelrechte Endemiegebiete (Mittelmeerraum, Zentral- und Südafrika), in denen das KS auch ohne HIV-Assoziation sehr viel häufiger als in Mittel- und Westeuropa auftritt (siehe *Kaposi-Sarkom*, Seite 447).

Tabelle 1: Haut- und Schleimhautdiagnosen bei 2149 HIV-infizierten Patienten der Infektionssprechstunde der Frankfurter Universitätshautklinik	Anzahl Patienten	Prozent aller HIV-Patienten
Mundsoor	636	30 %
Seborrhoisches Ekzem	619	28 %
Xerodermie	600	28 %
Tinea	502	23 %
Follikulitiden	492	23 %
Syphilis (klinisch und serologisch)	485	23 %
Kaposi-Sarkom	460	21 %
Pruritus	436	20 %
Condylomata acuminata	368	17 %
Candida-Infektionen ohne Mundsoor	355	16 %
Arzneimittel-Exantheme	349	16 %
Herpes simplex genitoanalis	349	16 %
Herpes Zoster	345	16 %
Gonorrhoe (klinisch und anamnestisch)	340	16 %
Bakterielle Infektionen	315	15 %
Mollusca contagiosa	301	14 %
Warzen (HPV)	278	13 %
Herpes simplex labialis	214	10 %
Orale Haarleukoplakie	188	9 %
Haarausfall	135	6 %
Psoriasis	117	5 %
Basalzellkarzinome (Basaliome, BCC))	25	1,2 %
Plattenepithelkarzinome der Haut (SCC)	23	1,1 %
Maligne Melanome	9	0,4 %
Gesamtzahl der Patienten von 1982 - 2000	2149	100 %

Die Häufigkeiten spiegeln die klinische Symptomatik von HIV-Patienten wider, die mit oder ohne Kenntnis ihrer HIV-Infektion 1982-2000 überwiesen wurden. Da der größte Teil in der Zeit vor HAART (vor 1995) untersucht wurde, sind die Häufigkeiten aktuell niedriger. Insbesondere die opportunistischen Infektionen und das Kaposi-Sarkom haben deutlich abgenommen. Für neuinfizierte und/oder unbehandelte HIV-Patienten treffen die Angaben jedoch weiterhin zu.

Ein funktionsfähiges zelluläres Immunsystem schützt vor der Entwicklung von malignen Tumoren. Je länger eine zelluläre Immundefizienz überlebt wird, umso wahrscheinlicher können sich epitheliale Tumoren (Basalzellkarzinome, kutane Plattenepithelkarzinome), Lymphome, aber auch maligne Melanome und sonstige Tumoren entwickeln. UV-Licht und onkogene Viren sind dabei wichtige Kofaktoren. Die regelmäßige Untersuchung von HIV-Patienten auf Präkanzerosen und Tu-

more der Haut und Schleimhäute ist zu einer wichtigen Aufgabe des Dermatologen geworden. Prophylaktisch muß auf die besondere Rolle des UV-Lichtes und onkogener Viren als Kofaktoren der Tumorentstehung hingewiesen werden. Präkanzerosenn sind frühzeitig zu entfernen. Da auch das Analkarzinom zunimmt, sind regelmäßige proktologische Kontrolluntersuchungen indiziert.

HAART hat in den westlichen Industrienationen seit 1995 das Spektrum der HIV-assoziierten Dermatosen erheblich verändert (Costner 1998, Kreuter 2002): das KS und die opportunistischen Infektionen sind seltener geworden, epitheliale Tumoren und Arzneimittelreaktionen haben dagegen zugenommen (Calista 2002).

Dermatologische Untersuchung und Behandlung

Bei fortgeschrittener Immundefizienz findet man neben häufigen Diagnosen (siehe Tabelle 1) Hautbefunde, die sonst entweder sehr selten sind (kutane Kryptokokkose, bazilläre Angiomatose, orale Haarleukoplakie, Penicillium marneffei-Infektionen usw.) oder ohne Immundefizienz überhaupt noch nicht beschrieben wurden. Ihre Diagnostik kann das gesamte diagnostische Repertoire einer infektiologisch orientierten Spezialklinik erfordern. Die Behandlung macht oft den Einsatz von Präparaten notwendig, die wegen ihrer Toxizität und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten nur sehr selten verordnet werden.

Aber auch bei den häufigeren Infektionen können diagnostische und therapeutische Probleme auftreten. Das klinische Bild kann stark vom „Lehrbuchbefund“ abweichen. So zeigt sich beispielsweise der Herpes genitoanalis nicht als Gruppe von Bläschen auf erythematösem Grund, sondern als großflächige, gelegentlich auch tief destruierende Ulzeration. Auch die Exantheme der Sekundärsyphilis können unter ungewöhnlich starken Allgemeinsymptomen (hohes Fieber, starkes Krankheitsgefühl) exulzerieren und das Bild der Syphilis maligna hervorrufen. Es ist daher besonders wichtig, möglichst schon vor Behandlungsbeginn ausreichend Untersuchungsmaterial zur Erregerdiagnostik zu gewinnen und bei unklaren Befunden ein histologisches Präparat zu entnehmen (Stanzbiopsie).

STD-Erkrankungen sind bei HIV-Infizierten deutlich häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Sie sollten stets differentialdiagnostisch beachtet werden. In den letzten fünf Jahren hatten 30-40 % der Syphilispatienten der Frankfurter Hautklinik gleichzeitig eine HIV-Infektion. Seit 2003 tritt in einigen Großstädten das bisher in Europa seltene LGV bei homosexuellen Männern endemisch auf. Allein in den Niederlanden und in Frankreich wurden jeweils über 100 Fälle mit schmerzhaften Genitalulzera und/oder einer schmerzhaften Proktitis diagnostiziert. Das Wissen um diese Erkrankungen ist der Schlüssel zur richtigen Diagnose und Therapie.

Charakteristisch für HIV-Patienten mit schwerer Immundefizienz ist das Nebeneinander mehrerer infektiöser Erkrankungen. Zur dermatologischen Untersuchung gehören daher die vollständige Inspektion der gesamten Hautoberfläche, der einsehbaren Schleimhäute des Mundes, des Genitale und der Analregion sowie eine Palpation der Lymphknoten.

Die übliche Behandlung von Haut- und Schleimhauterkrankungen bei HIV-Infizierten kann bei fortgeschrittener Immundefizienz oder aufgrund von Resistenzentwicklung versagen. In solchen Fällen muß unter Beachtung toxischer Nebenwirkungen höher dosiert oder auf Ausweichpräparate zurückgegriffen werden (Os-

borne 2003). Aktuelle Kurzbeschreibungen der HIV-assoziierten Dermatosen und Tumoren sind im alphabetischen Anhang zusammengefasst.

HAART: Auswirkungen auf Haut und Schleimhäute

Mit Einführung von HAART haben sich für HIV-spezialisierte Dermatologen neue Aufgaben ergeben: KS und opportunistische Infektionen der Haut sind um bis zu 90 % zurückgegangen (Schöfer 1998, Sepkowitz 1998, Calista 2002). Atypische und therapieresistente Verläufe treten kaum noch auf (Mirmirani 2001). Stattdessen müssen heute vor allem die Nebenwirkungen der antiretroviralen Präparate (Kong 2005) und in Einzelfällen die Folgen des *Immunrekonstitutionssyndroms* (Seite 429) behandelt werden. Bei den Arzneimittelunverträglichkeiten stehen Exantheme im Vordergrund, die das gesamte Spektrum von makulös-papulös über follikulär gebundene eosinophile Papeln bis zur toxisch epidermalen Nekrolyse umfassen. Schwere Reaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse) wurden vor allem auf AZT, Didanosin, Nevirapin, Indinavir und Amprenavir beobachtet. Bei 86 % dieser Patienten traten die Reaktionen innerhalb der ersten vier Wochen auf (Rotunda 2003). In leichteren Fällen ohne Schleimhautbeteiligung, Blasenbildung, oder schwere Allgemeinsymptome kann HAART fortgeführt werden. Die Patienten werden engmaschig kontrolliert und erhalten kurzzeitig Antihistaminika, bei Bedarf auch Glukokortikosteroide (bis 1 mg/kg Körpergewicht).

Treten mit Exanthemen gleichzeitig Allgemeinsymptome auf, ist eine lebensbedrohliche, in Einzelfällen sogar letale Hypersensitivitätsreaktion (HSR) möglich. Häufigster Auslöser ist Abacavir (siehe dort). Eingewachsene Zehennägel und trokkene Haut sind retinoidartige Nebenwirkungen von Indinavir, die sich nach Therapiewechsel häufig komplett zurückbilden. Eine operative Versorgung (Emmert- oder Haneke-Plastik) ist daher nur selten angezeigt, wenn das Problem auch nach Therapiewechsel mehr als 4-6 Monate persistiert.

Stehen die Patienten unter HAART, so sind die Interaktionen mit z. B. Antimykotika aus der Azolgruppe oder aromatischen Retinoiden zu beachten (siehe *Interaktionen*, Seite 729). Immunsuppressive Therapien sind möglichst zu vermeiden. Auch der Einsatz von UV-Behandlungen (z. B. PUVA-Therapie bei Psoriasis) muss sorgfältig abgewogen werden, da unter der Bestrahlung virale Infektionen provoziert, maligne Tumoren induziert und die HI-Viruslast gesteigert werden kann. Andererseits haben wir unter HAART sehr gute Therapieerfolge der UVB 311nm-Phototherapie bei sonst therapierefraktären juckenden papulösen Dermatosen beobachtet, ohne dass sich die immunologische Situation verschlechterte.

Bei Arzneimittelunverträglichkeit sollte beachtet werden, dass viele Patienten auf ärztlichen Rat, teils auch auf nichtärztlichen Rat (Bekannte, Internet) pflanzliche Präparate, Spurenelemente, Multivitaminpräparate und Nahrungsergänzungsmittel zur „allgemeinen Stärkung des Immunsystems“ einnehmen. Viele Präparate der „Alternativmedizin“ haben ein relevantes Potential allergischer oder toxischer Reaktionen (Witkowski 2003). Auch auf Nahrungsergänzungsmittel wurden u. a. Urtikaria, Angioödeme und Exantheme beschrieben (Gised 1996).

Fazit

Die Kenntnis der Diagnostik und Therapie HIV-assoziierter Dermatosen ist zwar prinzipiell Aufgabe des Dermatologen, sie ist jedoch auch Teil des interdisziplinären Spezialwissens, das für eine effiziente Betreuung HIV-infizierter Patienten unverzichtbar ist. Angesichts der lebenslangen antiretroviralen Therapie mit ihren vielfältigen Medikamentenunverträglichkeiten und der Gefahr Virus- und UV-assoziierter epithelialer Tumoren sollten HIV-Infizierte möglichst vor Einleitung einer ART dermatologisch untersucht und beraten werden.

Trotz ihres Rückgangs behalten HIV-assoziierte Dermatosen eine diagnostische Bedeutung für unerkannt gebliebene HIV-Infektionen. Gerade bei Patienten, die sich aus Angst oder Unwissenheit nie einer HIV-Diagnostik unterzogen haben („late presenters“) führen erst Dermatosen zur HIV-Diagnose. Immer bedeutsamer wird aktuell die Komorbidität von HIV und Syphilis - jeder Syphilispatient muss auf eine gleichzeitig erworbene HIV-Infektion (cave unterschiedliche Inkubationszeiten!) untersucht werden. Bei jedem HIV-Patient sollte regelmäßig die Syphilisserologie kontrolliert werden (Reinfektionen/Reaktivierungen).

Spezieller Teil

Dermatologische Manifestationen unter HAART

1. NRTIs

AZT, Retrovir®: Arzneimittelexantheme (6 %) meist makulös, selten schwere Reaktionen wie leukozytoklastische Vaskulitis, Erythema exsudativum multiforme oder Stevens-Johnson-Syndrom. Melanonychia striata medicamentosa und Schleimhautpigmentierungen (Ausprägung korreliert mit der Hautfarbe der Patienten, je dunkelhäutiger desto häufiger und ausgedehnter). Lichenoide Schleimhautläsionen, Urtikaria, Hyperhidrosis (5-19 %), Zungenulzera, Pruritus, selten Hypertrichosis.

DDI, Videx®: Selten Arzneimittelexantheme und Juckreiz (4 %), Erythema exsudativum multiforme, Mundtrockenheit (30 %), Pruritus sine materia, Papuloerythrodermie Ofuji.

D4T, Zerit®: Arzneimittelexantheme mit Fieber. Periphere Ödeme mit verstärkter arterieller Durchblutung (Guyot 2004), Lipodystrophie-Syndrom (siehe dort).

3TC, Epivir®: Exantheme, Vaskulitiden, Lichtscheu, Haarausfall, streifenförmige Nagelverfärbung, Paronychien, eingewachsene Zehennägel, Kontaktdermatitis (Smith 2000).

FTC, Emtriva®: Exantheme (bei Kombinationstherapie mit DDI + Efavirenz in ca. 10 %, Auslöser jedoch jeweils unklar). Trockene Haut (5 %; Rousseau 2003) und asymptomatische palmoplantare Hyperpigmentierungen (3 %).

ABC, Ziagen®: Makulopapulöse Exantheme (10 %) mit Neigung zur Konfluenz, akute neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom, Del Guidice 2004). Wichtig: Hypersensitivitätsreaktion (2-6 %) nach im Mittel etwa 9 (3-42) Tagen, Exantheme begleitet von respiratorischen Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Muskelschmerzen, Hypotonie, Transaminasenanstieg. Siehe Kapitel *Antiretrovirale Therapie* (Seite 100 ff) und *Medikamentenprofile*, Seite 674.

TDF, Viread®: Selten Exantheme.

2. NNRTIs

Das Risiko einer NNRTI–Allergie ist bei einer bekannten Sulfonamidallergie bis 8fach erhöht (Derisi 2000).

Nevirapin, Viramune®: Arzneimittelexantheme sind häufig (19-33 %), meist mild und selbstlimitiert, insgesamt ca. 6-8 % schwere Reaktionen, meist in den ersten 6 Wochen auftretend. Stevens-Johnson-Syndrome (SJS) in 0,5 %, vereinzelt toxisch epidermale Nekrolysen. Die Häufigkeit der Exantheme ist bei einschleichender Dosierung geringer (22 %). Die Abbruchrate liegt bei 3-5 %. Indikation für sofortigen Therapieabbruch sind: schwere Hautreaktion, Hautreaktion mit Fieber, Konjunktivitis, Gliederschmerzen, Krankheitsgefühl, meningitische Symptome und Eosinophilie (DRESS–Syndrom = Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; Bourezane 1998, Lanzafame 2001). Gelegentlich wird auch ein diffuses Effluvium beobachtet. Frauen sind 7fach häufiger von Exanthemen (Bersoff-Matcha 2001). Die Komplikationsgefahr ist in den ersten 6 Behandlungswochen am höchsten (Boehringer Ingelheim, Februar 2004). Als seltene Reaktionen auf Nevirapin wurde eine akute generalisierte Pustulose beschrieben. Diffuse Erytheme heilen nach mehrwöchiger Begleitmedikation mit Antihistaminika ab. Siehe auch *Antiretrovirale Therapie* (Seite 110 ff) und *Medikamentenprofile*, Seite 709.

Delavirdin, Rescriptor®: Makulopapulöse oder erythematöse Exantheme (18-50 %!) mit/ohne Pruritus, betont an Rumpf und Oberarmen, Beginn ab 2./3. Behandlungswoche, häufiger bei niedriger CD4-Zellzahl, in leichten Fällen spontane Rückbildung trotz Weiterbehandlung möglich, evtl. symptomatische Therapie mit Antihistaminika und Steroiden, bei Allgemeinsymptomen (3,6%): absetzen!

Efavirenz, Sustiva®, **Stocrin®**: Häufig urtikarielle/makulöse Exantheme (11-34 %) in den ersten zwei Wochen, in leichten Fällen Rückbildung trotz Weiterbehandlung möglich, bei Begleitsymptomen oder systemischer Hypersensitivitätsreaktion (1 %) absetzen (Bossi 2000)! Selten: leukozytoklastische Vaskulitis.

3. Proteaseinhibitoren

Allen PIs gemeinsam ist eine mehr oder weniger ausgeprägte retinoidartige Wirkung auf die Haut (Xerodermie), die Schleimhäute (Trockenheit), Haare (Effluvium) und Nägel (Risiko einwachsender Zehennägel). Bei der systemischen Behandlung von Dermatosen müssen die Interaktionen der PIs mit diversen Dermatologica (z.B. Azole), die ebenfalls das Cytochrom P-450-System beeinflussen, berücksichtigt werden (Flexner 1998). Arzneimittelexantheme treten bei Frauen signifikant häufiger als bei Männern auf (Floridia 2004).

Saquinavir, Invirase®: Orale Aphthen (6 %), Cheilitis, Exantheme (4 %), selten SJS, bullöse Exantheme, Papular pruritic folliculitis (1 %), fixe Arzneimittelexantheme.

Ritonavir, Norvir®: Exantheme 0,9-2,6 %, Papular pruritic folliculitis (8 %), perioorale Parästhesien (25 %), subkutane Granulome, spontane Hämatome.

Indinavir, Crixivan®: Exantheme, häufig mit papulöser Komponente betont an den Außenseiten der Oberarme, am Rumpf und an den Halspartien, heftig juckend (Fung 1999). DD: Papulöse HIV-assoziierte Dermatitis/Follikulitis. Trockene Haut und Cheilitis fast obligat, Exsikkationsekzeme (12 %), Pharyngitis, Hämatome/Hämarthrosen bei Hämophilie-Patienten. Paronychien und Granuloma pyogenicum der großen Zehen, Papular pruritic folliculitis (2,5 %), leichtes diffuses Defluvium (12 %), diffuser oder fleckförmiger Verlust der Kopf- und Körperbehaarung (1-2 %). Im Zusammenhang mit dem Lipodystrophie-Syndrom: Eruptive Xanthome, Angiolipome und Striae distensae.

Nelfinavir, Viracept®: Gelegentlich Exantheme oder Urtikaria. In der Schwangerschaft höhere Unverträglichkeitsrate, aber keine Zunahme der Exantheme (Timmermanns 2005).

Fosamprenavir, Telzir®; Lexiva®: Amprenavir Prodrug: Exantheme bei 7-20 %, schwere Reaktionen (SJS, TEN) < 1 %.

Atazanavir, Reyataz®: Bilirubinerhöhung, Ikterus. Exantheme bei 6 % der Patienten (Goldsmith 2003, Murphy 2003).

Lopinavir, Kaletra®: Selten Exantheme.

4. Entry-Inhibitoren (Fusionsinhibitoren)

T-20, Enfuvirtide, Fuzeon®: Erytheme/Indurationen an den Einstichstellen (nahezu obligat), Beginn schon in der ersten Behandlungswoche mit Rötung/Spannungsgefühl, später auch Granulome und Zysten. Exantheme <1 % (Ball 2003). Siehe auch *Nebenwirkungen*, Seite 265.

Klinische Diagnostik dermatologischer Befunde

Tabelle 2: Klinische Diagnostik dermatologischer Befunde

Indikation	Durchführung	Interpretation
Genitoanale Ulzera (V. a. syphilitischen Primäraffekt) Exsudative Veränderungen (Condylomata lata, V.a. Sekundärsyphilis)	**Dunkelfeldmikroskopie:** Reizsekret gewinnen (mech. Drücken, ggf. Ätherreizung in Lokalanästhesie), Seröses Exsudat aus der Läsion auf Deckgläschen; nach Möglichkeit kein Blut auffangen! Untersuchung im Dunkelfeld bei 1000-facher Vergrößerung. Material aus der Mundhöhle und dem Analkanal ist ungeeignet.	Negativer Test schließt Syphilis nicht aus, (antibiotische/antiseptische Vorbehandlung, auch mit Salben: hier oft falsch negativ Ein positiver Test ist dagegen beweisend
Tumore, alle unklaren Dermatosen	**Biopsie** In Lokalanästhesie: 4 mm Punch-Biopsie, ggf. auch keilförmige Exzision. Fixierung in 10 % Formalinlösung. Bei speziellen Fragen (Immunhistologie, Elektronenmikroskopie, HPV-Nachweis) nur in NaCl-Lösung. Begutachtung durch einen Dermatohistopathologen	Durch Histopathologen
V. a. Pilzinfektion	**Schuppenpräparat** Reinigung mit 70 % Alkohol, trocknen lassen. Am Rand der Läsion (Übergang zum Gesunden) Abkratzen von 20-50 Schüppchen auf einen Objektträger, keine Blutung induzieren. Überschichten der Schuppen mit 15 % KOH-Lösung und bedecken mit Deckgläschen. 20 Minuten stehen lassen; Untersuchung bei 100- bis 400-facher Vergrößerung auf Pilzfäden/Sporen. Neben Nativpräparat auch Kultur (Kimmig- oder Sabouraud-Glukose Agar)	Pilzfäden lösen sich nicht durch Kalilauge auf und lassen sich so besser erkennen, Verbesserung der Diagnostik durch Zusatz optischer Aufheller und Fluoreszenzmikroskopie möglich
V. a. Herpes simplex Infektion (gruppierte Bläschen oder Ulzera)	**Herpes-Virus-Direktnachweis** Mit speziellem Abstrichröhrchen (z.B. Culturette R) mit kräftigem Druck Zellen (!) aus dem Grund des Bläschens bzw. Ulkus gewinnen. Noch am gleichen Tag in ein Viruslabor transportieren. Zum orientierenden Nachweis viraler Genese: Blasen-grundzytologie (Tzanck-Test): Nachweis polymorphkerniger Riesenzellen bei 400-facher Vergrößerung)	Viruslabor, positive Kultur beweisend. DNA (PCR) oder Antigen-Nachweis (Immunfluoreszenz) differenzieren nicht zwischen vermehrungsfähigen oder abgestorbenen Erregern
Arzneimitteluverträglichkeitsreaktionen, V. a. allergisches Kontaktekzem	**Allergietestung** Serologische Verfahren (RAST, Lymphozytentransformationstest) und Hauttests. Typ I Allergien: Prick- und Intrakutan-Tests Typ IV Reaktionen: Intrakutantest („Scratch"-) und Epikutantest. Durchführung und Interpretation durch Allergologen!	Allergologe

Kurze Übersicht der wichtigsten HIV-assoziierten Dermatosen (alphabetisch) und ihrer Therapie

Akneiforme Follikulitiden: Follikulär gebundene pustulöse, aber auch seropapulöse oder urtikariell-papulöse Effloreszenzen, betont am oberen Rumpf und den proximalen Extremitäten**.** Als Ursachen kommen Staphylokokken, Malassezia furfur, Acinetobacter baumanii (Bachmeyer 2005), Demodex folliculorum, Arzneimittel u.a. in Frage. Therapie je nach Ursache mit staphylokokkenwirksamen Antibiotika, Antimykotika, DADPS, Isotretinoin, Ivermectin. Lokaltherapie mit topischem Tacrolimus (Toutous-Trellu 2005), 10 % Crotamiton Creme, niedrigdosierter UV-311nm Bestrahlung (Holmes 2001) und Absetzen auslösender Medikation. HAART hat diese mit zellulärer Immundefizienz assoziierten Dermatosen selten gemacht. HAART-naive Patienten, insbesondere mit der eosinophilien Variante (Nervi 2006), profitieren von HAART (Hayes 2004).

Akutes HIV-Exanthem: Tritt bei ca. 40-90 % aller HIV-Infizierten 1-3 Wochen nach der Ansteckung auf, siehe auch *Akute HIV-1-Infektion*, Seite 87 (Kassutto 2004, Sued 2006). Meist makulöses, nicht oder wenig juckendes Exanthem am oberen Rumpf, gelegentlich auch masern- oder rötelnartiges Exanthem und palmoplantare Rötung und Schuppung. Schleimhautbeteiligung mit oralen Aphthen und genitalen Ulzera möglich (Porras-Luque 1998). Histologisch unspezifisches interstitielles und perivaskuläres Entzündungsinfiltrat im oberen und mittleren Korium (Barnadas 1997) DD: Infektiöse Mononukleose (EBV, CMV), Mediterranes Fleckfieber (Segura 2002), Sekundärsyphilis, Morbus Behçet, Arzneimittelexantheme (Hecht 2002, Daar 2001).

Analkarzinome: Siehe *Condylomata acuminata*, Seite 590, und *Nicht-AIDS-definierende Malignome*, Seite 477.

Aphthen, orale: Drei Formen: 1. Meist chronisch-rezidivierende habituelle Aphthen, schmerzhaft, meist vereinzelt an mechanisch belasteten Stellen, 3 bis 10 mm groß, spontan abheilend. 2. Seltener, meist bei ausgeprägter Immundefizienz: multiple, große (> 1 cm) über Wochen persistierende aphtöse Ulzerationen. Ursache beider Formen unbekannt. Vereinzelt Nachweis HSV oder CMV. Bipolare Aphthen (oral und genital) sind ein wichtiges diagnostisches Zeichen für eine akute HIV-Erkrankung (DD: Morbus Behçet). Symptomatische Therapie mit desinfizierenden Lösungen, steroidhaltigen Haftsalben, Lokalanästhetika. Bei großen Aphthen Therapieversuch mit Colchicin (Fontes 2002), Thalidomid (Shetty 2005) oder einer topischen GM-CSF-Lösung (Herranz 2000). 3. Aphthen bei akuter HIV-Erkrankung (oral, evtl. auch genital). HAART erwägen, sonst symptomatische Behandlung, spontane Abheilung nach 7-10 Tagen (Kerr 2004).

Arzneimittelexantheme: Häufig durch antiretrovirale Medikamente oder Cotrimoxazol (Shibuyama 2006). Das Risiko kutaner Arzneimittelreaktionen ist bei AIDS-Patienten ca. 9-fach (Hernandez-Salazar 2006), das Risiko für schwere Arzneimittelreaktionen über 500-fach größer als in der Allgemeinbevölkerung.

Prinzipiell kommen alle Medikamente als Auslöser in Frage. Die Art des Exanthems (z. B. morbilliform, urtikariell u. a.) lässt keine Rückschlüsse auf das auslösende Allergen zu, oft aber der zeitliche Zusammenhang mit der erstmaligen Einnahme (Latenz im Mittel 9±2 Tage). Bei Patienten unter multiplen Therapien können Tabellen helfen, die die Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen angeben (Stern 1995, Bigby 2001). Wichtig ist die Abgrenzung von Virusexanthemen und Sekundärsyphilis. Symptomatische Therapie. Bei ART-Exanthem kann oft weiterbehandelt werden, nicht bei Schleimhautbeteiligung, Blasenbildung oder bei Verdacht auf Abacavir-HSR. Im Zweifelsfall Absetzen!

Bazilläre Angiomatose: Einzelne oder multiple, klinisch sehr variantenreiche Herde: rote, livide oder hautfarbene Papeln (ähnlich Granuloma pyogenicum oder Angiom), Weiterentwicklung zu hautfarbenen oder lividen Knoten ohne Neigung zur Bildung von Flecken oder Plaques. Glatte, aber auch ulzerierte oder verkrustete Oberfläche (Barankin 2005), gummiartig bis feste Konsistenz. Abheilung mit Hyperpigmentierung. Bei multiplen Papeln generalisierte, systematisierte oder zosteriforme Verteilung. Orale, anale, konjunktivale oder gastrointestinale Schleimhäute sind oft beteiligt (Plettenberg 2000, Agan 2002, Resto-Ruiz 2003). Allgemeine klinische Symptomatik und Therapie: siehe *OI-Kapitel*, Seite 438.

Candida-Infektionen: Candida-Infektionen des äußeren Integuments meist intertriginös (Perianal-, Genitalregion, Leisten). Markererkrankung einer erworbenen Immundefizienz oder eines Diabetes mellitus, häufig aber auch Zeichen einer vernachlässigten Körperhygiene. Feuchtigkeit (starkes Schwitzen) und Mazeration fördern die oberflächliche Infektion der Haut. Symptomatik: Flächenhafte, entzündliche Rötung, auffällige Schuppenkrause (Collerette) und kleinfleckige Satellitenherde, Juckreiz und gelegentliches Brennen. Lokaltherapie mit nystatinhaltigen Cremes und feuchtigkeitsaufnehmenden Pasten oder Breitspektrumantimykotika (z. B. Ciclopirox oder Azolderivate). Verbesserung der Körperhygiene und gegebenenfalls Therapie einer gastrointestinalen Candida-Infektion. Siehe auch *Kapitel AIDS*, Seite 388.

Condylomata acuminata, anale intraepitheliale Neoplasien (AIN): Sexuell übertragene genitale/anale Infektion mit humanen Papillomviren (HPV), meist durch die Subtypen 6 und 11. Hohe Prävalenz bei Promiskuität. Auch ohne Immundefizienz oft Rezidive (40-60 % nach gewebedestruktiven Therapieverfahren). Bei HPV-16 und HPV-18 erhöhtes Risiko für Analkarzinome. Eine deutliche Zunahme HPV-bedingter AIN wurde in den letzten Jahren besonders unter PIs beobachtet. HIV-infizierte Männer sollten deshalb, analog zu HIV-infizierten Frauen (intraepitheliale Neoplasien der Zervix und des äußeren Genitale, Jamieson 2006) klinisch, zytologisch und gegebenenfalls auch histologisch auf AIN überwacht werden (Palefsky 2006, Chiao 2006, Vajdic 2006). Die Therapie der AIN besteht in der operativen Beseitigung unter histologischer Kontrolle der Operationsränder. Auch Imiquimod-Creme ist erfolgreich (Kreuter 2004). Kondylome („Feigwarzen“) werden ebenfalls operativ abgetragen oder mittels Laserchirurgie, Kaustika (Podophyllotoxin) oder flüssigem Stickstoff (gute Initialheilungsrate – hohe Rezidivrate) behandelt. Intraanale Kondylome werden chirurgisch abgetragen oder mit Imiquimodhaltigen Analtampositorien (Off label use, Magistralrezeptur) behandelt. Kondylome

können auch mit Interferonen oder Imiquimod therapiert werden (Initialheilungsrate 31 % – aber deutlich niedrigere Rezidivrate als destruktive Therapien) (Klencke 2003, Cooley 2003, Cusini 2004).

Dermatophytosen (kutane Mykosen): Infektionen der Haut, der Haare oder der Nägel mit Fadenpilzen (in Mittel- und Westeuropa vorwiegend Trichophyton-, Microsporum- und Epidermophyton-Arten). Bei homosexuellen Männern und bei HIV-Infizierten im Rhein-Main-Gebiet Prävalenzraten von 29-37 %, die in etwa der Prävalenz bei HIV-negativen Jugendlichen, Sportlern und verschiedenen Berufsgruppen entspricht. Klinisch oberflächliche, randbetonte, schuppende Herde mit zentrifugaler Ausbreitung und zentraler Abheilungstendenz. Tiefe Infektionen mit massiver, abszedierender Gewebszerstörung (z. T. durch seltene Erreger) sind in Europa selten. Typischerweise sind die Nägel verfärbt (weiß, gelb, grün, schwärzlich), krümelig verdickt, Wachstumsstörungen (Onychodystrophie), evtl. auch Ablösung vom Nagelbett. Erregernachweis im KOH-Nativpräparat (am besten mit optischen Aufhellern) und kulturell (3 Wochen Anzucht auf Kimmig- oder Sabouraud-Glukose-Agar). Wichtige Differentialdiagnose: Nagelpsoriasis. Zur Therapie der oberflächlichen Hautmykosen reichen meist 2 x täglich topische Breitspektrumantimykotika (Azole, Ciclopirox). Tiefe Infektionen (Tinea profunda) erfordern eine systemische Therapie mit Griseofulvin (500-100 mg/d), Terbinafin (250 mg/d), Fluconazol (50 mg/d) oder Itraconazol (100-400 mg/d) über 3-6 Wochen, evtl. länger (Millikan 2001, Mays 2006). Nagelmykosen werden nach verschiedenen Schemata über 3-6 Monate behandelt (Aly 1996, Myskowski 1997, Johnson 2000).

Herpes simplex exulcerans: Schmerzhafte, gruppiert angeordnete oder großflächige Ulzerationen, überwiegend der Genitoanalregion (HSV 2, HSV 1, Herpes simplex genitoanalis exulcerans), gelegentlich aber auch im Gesicht (HSV 1) und an anderen Körperstellen (z. B. herpetischer Finger: Herpetic whitlow, HSV 2). Bei schwerer Immundefizienz Erosionen/Ulzerationen. Antivirale Therapie siehe *AIDS-Kapitel*, Seite 409.

(Herpes) Zoster: Bei jungen Patienten frühe Marker-Erkrankung der HIV-Infektion (Schöfer 1991). In der Frankfurter Hautklinik war in den letzten Jahren gut die Hälfte aller Zosterpatienten unter 50 Jahren HIV-infiziert (Oswald 2005). Häufig tritt die Gürtelrose schon Jahre vor anderen OI als typischer Zoster segmentalis auf. Bei atypischem Erkrankungsalter < 50 Jahre oder atypischer Klinik (multisegmental, disseminiert, hämorrhagisch-nekrotisierend) deswegen immer Abklärung einer HIV-Infektion erforderlich. Reaktivierungen latenter VZV-Infektionen im Rahmen des IRIS möglich (Hung 2005), siehe auch *Herpes zoster*, Seite 411, und *Immunrekonstitutionssyndrom*, 429.

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) an der Haut: Die Immunrekonstitution unter HAART hat auch eine Wiederherstellung der Th-1-Immunantwort und der Tuberkulintest-Reaktivität zur Folge (Girardi 2002). Dabei kann es wenige Wochen nach Einleitung der HAART an der Haut zum Auftreten eines Herpes zoster, mukokutaner Herpes simplex-Infektionen, von Mykobakteriosen, Leishmaniasis, eosinophilen Follikulitiden, Fremdkörpergranulomen und kutanen Sarkoidosen kommen (Handa 2001, Hirsch 2004). Bereits bestehende KS können exazerbieren (siehe

Kapitel *Kaposi-Sarkom*, Seite 447). Die überwiegend infektiösen, aber auch nichtinfektiösen entzündlichen Dermatosen im Zusammenhang mit IRIS treten innerhalb weniger Tage bis drei Monate nach Beginn einer HAART auf. Je nach klinischer Ausprägung werden erregerspezifischer Antiinfektiva angewendet sowie steroidale und/oder nichtsteroidale antientzündlicher Pharmaka.

Kaposi-Sarkom: Häufigster Hauttumor bei HIV. Siehe eigenes Kapitel, Seite 447.

Lipodystrophie-Syndrom: siehe eigenes Kapitel, Seite 285 .

Lymphogranuloma venereum (LGV): Diese durch Chlamydien (C. trachomatis Servar L1-3) sexuell übertragene Infektion galt bisher in Europa als selten eingeschleppte „Importinfektion" aus den Tropen. Seit 2003 breitet sie sich endemisch in europäischen Großstädten in den Niederlanden, Frankreich, aber auch in Deutschland (Hamburg, Berlin, München) fast ausschließlich unter homosexuellen Männern aus (Meyer 2005, Van der Bij 2006). Nach einer Inkubation von etwa 10 Tagen (5-21 Tage) tritt am Genitale eine unauffällige, meist rasch wieder abheilende Ulzeration auf. Dieser folgt eine schmerzhafte, fluktuierende inguinale Lymphadenopathie (in 60 % unilateral). Bei homosexuellen Männern manifestiert sich LGV meist als schmerzhafte Proktitis (Perenboom 2006), die überwiegend durch den Serovar L2 verursacht wird (Waalboer 2006). Die Diagnose Proktitis wird klinisch gestellt. LGV wird serologisch durch einen Anstieg der Chlamydien-Antikörper, besser jedoch durch den direkten Nachweis mittels PCR aus analem Abstrichmaterial gesichert (Sturm 2005, Haliloua 2006). Zur Behandlung werden orale Tetrazykline (Doxycyclin 2 x 100 mg/Tag oder Tetrazyklin-HCL 4 x 500 mg/Tag jeweils über 21 Tage) empfohlen. Eine Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz besteht nicht.

Maligne kutane Lymphome: Selten (Biggar 2001, Wilkins 2006). Kutane B-Zell-Lymphome zeigen sich meist als rote bis livide Knoten, die leicht mit KS verwechselt werden können. Jeder fragliche Fall „persistierende Hämatome" oder asymptomatische Papeln sollte histopathologisch geklärt werden. Auch die Diagnose der ebenfalls sehr seltenen kutanen T-Zell-Lymphome ist schwierig. Sie entwickeln sich typischerweise aus einem unspezifischen Ekzem- über ein Plaquestadium ins Tumorstadium (Mycosis fungoides). Die leukämische Form des kutanen T-Zell-Lymphoms (Sezary-Syndrom) zeigt sich meist als schwere Erythrodermie unter Beteiligung von Palmae und Plantae. Zeigen die Patienten eine starke Hyperpigmentierung und fehlen die histologischen Merkmale des kutanen T-Zell-Lymphoms, sollte ein sog. Pseudo-Sezary-Syndrom ausgeschlossen werden (Picard-Dahan 1996). Therapie: Im Ekzem- und Plaquestadium topische Steroide (z. B. Clobetasol), bei einzelnen Tumoren Radiatio oder photodynamische Therapie mit 5-Aminolaevulinsäure (Paech 2002). Bei großflächigem Befall, multiplen Tumoren oder Sezary-Syndrom kombinierte Therapie mit Retinoiden und Interferonen oder Chemotherapie (Wilkins 2005). Siehe *Maligne Lymphome*, Seite 457.

Maligne melanozytäre (Melanome) und nicht melanozytäre (epitheliale) Hauttumoren (Basalzellkarzinome, kutane Plattenepithelkarzinome): Mit dem längeren Überleben unter HAART steigt vor allem bei älteren HIV-Patienten das Risi-

ko, an malignen Hauttumoren zu erkranken. Dies sind vor allem Basalzellkarzinome, aktinische Keratosen (in situ-Karzinome) und die sich daraus entwickelnden kutanen Plattenepithelkarzinome (Wilkins 2006). Bevorzugt betroffen sind lichtexponierte Körperstellen (Gesicht, Nacken, Handrücken). Seltener werden maligne Melanome diagnostiziert (Calista 2001). Doch auch für diese Tumoren ist das altersadaptierte Manifestationsrisiko für HIV-Infizierte 5-fach höher als in der restlichen Bevölkerung. In der Langzeitbetreuung HIV-Infizierter ist daher die regelmäßige dermatologische Untersuchung wichtig (Schöfer 1998, Burgi 2005). Präkanzeröse Vorstufen wie aktinische Keratosen, bowenoide Papulose, Morbus Bowen, cervikale, vaginale, penile und anale intraepitheliale Neoplasien sind frühzeitig zu entfernen. Eine Reihe von neueren Publikationen belegt, dass unter homosexuellen HIV-infizierten Männern das anale Plattenepithelkarzinom erheblich zunimmt (siehe *Analkarzinom*, Seite 477). Die sorgfältige anale Inspektion und regelmäßige proktologische Untersuchungen mit rechtzeitiger histologischer Untersuchung unklarer Infiltrationen und knotiger Veränderungen können fatalem Tumorwachstum vorbeugen und verstümmelnde Operationen (Rektumamputation, Anus praeter etc.) vermeiden.

Bezüglich der Manifestation UV-assoziierter Tumoren bei Immundefizienz spielt der Hauttyp (Typ 1-6, hellhäutig-rotblond bis schwarz) eine wichtige Rolle. Hinzu kommen regionale Faktoren wie Breitengrad des ständigen Aufenthaltsortes, Höhe über dem Meer, tägliche Sonnenscheindauer, aber auch individuelle Faktoren wie genetische Disposition, Nikotinabusus, Art der Kleidung und Tätigkeit. Prophylaktisch müssen die Patienten auf die besondere Rolle des UV-Lichtes und onkogener Viren (HPV 16/18) als Kofaktoren hingewiesen werden.

Epitheliale Hauttumoren sollten komplett chirurgisch entfernt werden, und zwar bei histopathologischer Kontrolle sämtlicher Tumorränder. Bei oberflächlichen Tumoren kommen auch Lokalmaßnahmen wie photodynamische Therapie, Röntgen-Weichstrahl-Therapie, topische Chemo- oder Immuntherapien (Interferone, Imiquimod) in Frage (s. a. http://leitlinien.net/ Leitlinien Nr.032/021 und Nr.032/022). Neben der bereits bestehenden Zulassung für oberflächliche Basalzellkarzinome wurde Imiquimod im November 2006 in Deutschland auch für die Behandlung der aktinischen Keratosen zugelassen (Lebwohl 2004).

Bei melanozytären Tumoren sind je nach Eindringtiefe allseitige Sicherheitsabstände von 0,5 bis 2 cm einzuhalten. Bei Hochrisiko-Melanomen (Tumordicke > 1,5 mm und/oder regionale Lymphknotenmetastasen) kommen zusätzlich zur Lymphadenektomie adjuvante Chemo- und/oder Immuntherapien, bei inoperablen und metastasierten Tumoren systemische Chemo- und Chemoimmuntherapien zur Anwendung (http://leitlinien.net/Leitlinie Nr.032/024).

Mollusca contagiosa („Dellwarzen"): Benigne Virusdermatose durch Poxvirus mollusci. Es erkranken vor allem Kinder mit Neurodermitis. Bei Erwachsenen meist STD (Agromajor 2002). Extragenitale Mollusken bei Erwachsenen weisen auf eine Immundefizienz hin. Sie gelten als Marker-Erkrankung der fortgeschrittenen HIV-Infektion (CD4-Zellzahl fast immer <100/µl) und zeigen neben der charakteristischen „Dellwarze" mit exprimierbarem krümeligen Brei auch großknotige Konglomerate oder endophytisches Wachstum. Bei letzterem ist die Differentialdiagnose schwierig. Verwechslungen mit kutaner Kryptokokkose und Histoplamose

sind möglich. Therapie: operative Abtragung mit der Kürette oder der Eihautpinzette; experimentell: Imiquimod Creme (Liota 2000, Smith 2002), 5% KOH-Lösung (Infectodell® Lsg., Neuzulassung 10/2006) oder photodynamische Therapie mit 5-Aminolaevulinsäure (Moiin 2003, Gold 2004). Eine aktuelle Cochrane-Analyse der diversen Therapiemodalitäten (van der Wouden JC 2006) umfasst leider keine Studien bei immundefizienten Patienten.

Orale Haarleukoplakie: Asymptomatische, EBV-bedingte (Walling 2004), nicht abstreifbare, weiße, streifenförmige Hyperkeratose der seitlichen Zungenflächen (Leukoplakie). Bis zum Beweis des Gegenteils gilt ein Patient mit OHL als HIV-infiziert. HIV-Infektion und Immundefizienz meist bereits fortgeschritten. Wichtigste Differentialdiagnose: Leukoplakien anderer Ätiologie, Mundsoor (Patton 2002, Cherry-Peppers 2003). Therapie: meist nicht erforderlich, Aciclovir und Valaciclovir sind wirksam (Walling 2003), aber hohe Rezidivneigung. Unter HAART meist komplette Rückbildung (Triantos 1997, Ramirez-Amador 2006).

Pruritus: Chronischer, oft quälender Juckreiz ist eines der häufigsten klinischen Symptome bei HIV-Infektion. Etwa ein Drittel aller Patienten ist betroffen. Ätiologische Abklärung und Therapie sind schwierig (Singh 2003). Neben infektiösen Ursachen (follikuläre und nicht follikuläre Infektionen durch Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten wie Sarcoptes scabiei) können auch Trockenheit der Haut (Xerodermie, Exsikkationsekzeme), erythrosquamöse Dermatosen, systemische Erkrankungen wie Lymphome, Niereninsuffizienz und Hepatosen, vor allem aber auch Arzneimittelreaktionen Juckreiz verursachen. Die Diagnostik umfasst zunächst den Ausschluss von Haut- und Systemerkrankungen. Die Diagnose idiopathischer, HIV-assoziierter Juckreiz ist eine Ausschlussdiagnose. Einzelne Autoren vermuten einen direkten Zusammenhang mit der HI-Viruslast (Zancanoro 2006). Therapeutisch gibt es neben Antihistaminika und (meist topischen) Glukokortikosteroiden verschiedene Phototherapie-Modalitäten (UVA, PUVA, UVB-311nm) (Smith 1997, Singh 2003).

Papulöse Dermatosen: diffuses Auftreten monomorpher hautfarbener bis rötlicher Papeln (2-5 mm) oder die kombinierte Eruption von Papeln und Pusteln (sterile eosinophile Pustulose Ofuji: Oberer Rumpf, Extremitäten mit größeren Plaques, die zentral unter Hyperpigmentierung abheilen, am Rand papulopustulös). Heterogene Ätiologie (Ramos 2006): Autoimmunreaktion gegen Follikelantigene (eosinophile Follikulitis; Nervi 2006), Variante der atopischen Dermatitis vom pruriginösen Typ des Erwachsenenalters, Hypersensitivitätsreaktion auf Arzneimittel oder durch mikrobielle Erreger oder durch Parasiten oder Saprophyten (Sarcoptes scabiei: Finger- und Zehenzwischenräume, Mamillen, Paraumbilikal- und Genitalregion; Demodex folliculorum, Pityrosporum ovale: seborrhoische Zonen). Diagnostik: Medikamentenanamnese, histologische Spezialfärbungen (PAS u. a.), Milbensuche mit dem Dermatoskop.

Therapie: erregerspezifische Behandlung bzw. Ausschaltung fokaler Infektionen (z. B. Darmsanierung bei intestinaler Candidabesiedlung). Sonst symptomatisch (Antihistaminika, Itraconazol (200 mg/die für zwei Wochen), Isotretinoin, Dapson, milde PUVA- oder UVB(311)-Bestrahlungen (am wirksamsten) bzw. 5%ige Permethrincreme oder topisch Tacrolimus (Ellis 2004).

Psoriasis vulgaris ist eine multifaktoriell vererbte Erkrankung (0,2–2,8 % der Bevölkerung), die durch Trigger wie physikalische Reize (u. a. Reibung, UV-Licht), endogene Faktoren (Infekte, Medikamente, „Streß“) provoziert wird. Da HIV-Infizierte häufig derartigen Faktoren ausgesetzt sind, kann die Psoriasis erstmals oder verstärkt auftreten, die Inzidenz liegt bei 2,5-4,9 % (Schöfer 1990). HAART bessert die Psoriasis. Die Psoriasis wird heute als T-Zell-Erkrankung angesehen. Für das Paradoxon, dass trotz der Abnahme der CD4-Zellen die Psoriasis heftig und vor allem weitgehend therapieresistent exazerbieren kann, gibt es noch kein gesichertes Konzept (Namazi 2004).

Klinisch kann sich die Psoriasis eruptiv-exanthematisch, mit chronisch stationären Plaques, oder atypisch mit inversem Befallsmuster (Befall von Leisten, Achselhöhlen, Handtellern, Fußsohlen, Gesicht; oft exsudativ, pustulös oder erythrodermisch) manifestieren. Je schwerer der Immundefekt, desto schwerer die Psoriasis. Neben Infektionen kommen Medikamente wie Interferon als Auslöser in Frage.

Als erstes sollten auslösende Faktoren beseitigt werden, eine HAART sollte eingeleitet oder optimiert werden. Bei umschriebenem Befall reicht eine Lokaltherapie mit Dithranol, Calcipotriol oder Tacalcitol (Daivonex®, Psorcutan®, Curatoderm®) bzw. dem topischen Retinoid Tazarotene (Zorac®). Bei Lokalisationen am Kapillitium und an den Nägeln kann mit Kortikosteroide kombiniert werden, bei intertriginösen Arealen mit Calcineurininhibitoren wie Pimecrolimus (Gisondi 2005). Bei generalisiertem oder exsudativem Befall muß systemisch behandelt werden, z. B. mit Acitretin = Neotigason 25-75 mg/d, nicht immunsuppressiv (von Zander 2005). In schweren Fällen müssen auch Immunsuppressiva wie Methotrexat, Cyclosporin oder Hydroxyurea (Kumar 2001) eingesetzt werden. Alternativen: AZT im Rahmen einer HAART, Cimetidin (400 mg, 4 x/die). Photo- u. Photochemotherapie (UVB311, UVB, PUVA: lokal oder systemisch) sind wirksam wohl keine ungünstigen Effekte auf die HIV-Infektion (Akaraphanth 1999, Schoppelrey 1999). Über Interaktionen der Antipsoriatika mit HAART gibt bisher keine ausreichenden Daten (Akaraphanth 1999, Schoppelrey 1999, Kumar 2001). Erprobt werden derzeit sogenannte „Biologicals“, die gezielt Elemente der Entzündungskaskade (z. B TNF alpha) ausschalten. Erste Erfahrungen sind positiv, Langzeiterfahrungen gibt es nicht (Ting 2006).

Morbus Reiter bezeichnet die Trias: Urethritis (steriler gelblicher Ausfluß), Konjunktivitis (serös oder eitrig) und Arthritis (vor allem Knie-, Fuß- und Sakroiliakalgelenke; Schmerzen bis zur Immobilität). Seltene Variante einer Psoriasis bei entsprechender genetischer Disposition (HLA B27). Die Inzidenz bei HIV-infizierten Männern ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht und liegt bei 6 % gegenüber 0,6 %. Der Verlauf ist chronisch-rezidivierend. Hautsymptome: Erytheme mit sterilen Pusteln an Handflächen und Fußsohlen, später hyperkeratotische, schuppende, nässende Herde (= Keratoderma blenorrhagicum), Balanitis circinata an der Glans penis (scheibenförmige, polyzyklische, erosive symptomlose Herde). Therapie symptomatisch mit Antirheumatika, ggf. Kortikoiden (kurzfristige hochdosierte Stoßtherapie). Acitretin (25 bis 75 mg/d) in Verbindung mit topischen fluorierten Kortikosteroiden; alternativ Sulfasalazin oder für Gelenkentzündungen orales Gold. Remissionen wurden auch auf Doxyciclin und den neuen chimären anti-TNF-alpha-Antikörper Infliximab beschrieben (Gaylis 2003, Neumann 2003).

Seborrhoische Dermatitis: Inzidenz bei HIV-Infektion zwischen 20 und 60 %, abhängig vom Immunstatus. Dem lipophilen Hefepilz Malassezia furfur wird eine pathogenetische Relevanz zugesprochen, wobei eher der Subtyp als die Dichte der Besiedlung wichtig zu sein scheint. Klinisch und histologisch besteht Verwandtschaft zur Psoriasis. Die seborrhoische Dermatitis kann ein Marker für die Progression der HIV-Infektion sein und bessert sich häufig unter HAART. Klinisch: in an Talgdrüsenfollikeln reichen Arealen (Augenbrauen, Nasolabialfalten, Stirn, Kapillitium (hier oft Juckreiz), äußerer Gehörgang, vordere Schweißrinne, Genitale) fettig-gelbe fein bis- großlamelläre Schuppung auf meist scharf begrenzten Erythemen. Behandlung mit topischen Antimykotika, wie z. B. Ketoconazol-Creme (Nizoral® R-Creme) oder Terbinafin-Creme, alternativ Selendisulfid, Metronidazol, niedrig dosiertes Dithranol, oder Lithiumsuccinat- und zinksulfathaltige Creme (Efadermin®), neuerdings auch Calcineurininhibitoren wie Pimecrolimus (Rigopoulos 2004). Diese können aber auch selbst eine Rosazea-artige Dermatitis auslösen (Gorman 2005). Zur Behandlung des behaarten Kopfes sind antimykotische Shampoos oder Waschlösungen (z. B. Terzolin®, Ket®, Ciprocilox) geeignet. In schweren Fällen systemische Itraconazol-Therapie (1 x 100 mg Sempera®/die) oder Terbinafin (250 mg/d) (Gupta 2004, Kose 2005).

Skabies: vor allem nachts extrem juckende Dermatose. An Fingerzwischenräumen, Handgelenken, Mamillen, vorderer Axillarlinie, Nabel, Penisschaft: feine wenige Millimeter lange meist rote Linien (Skabiesgänge) neben einem generalisiertes Ekzem mit Kratzspuren (Kopf frei), v. a. Oberschenkelinnenseiten und Gesäßregion. Typisch: inguinal und im Genitalbereich (Penisschaft, Skrotum) rotbraune, juckende Knoten (= Skabiesgranulome; können auch nach erfolgreicher Therapie über Monate persistieren). Bei starkem Immundefekt Sonderform: Scabies crustosa (= Scabies norvegica): über Monate Entwicklung großflächiger ekzematisierter Herde mit einer asbestartig schimmernden oder borkigen Schuppung (Cave DD Psoriasis). Diese Herde können symptomlos sein, sind aber hochinfektiös (bis zu 10000 Milben/g Hautschuppen). Hinweisend: Fälle normaler Skabies in der Umgebung des Patienten. Die Scabies crustosa ist eine Marker-Erkrankung der HIV-Infektion.

Behandlung: Einmaltherapie mit Permethrin, bei Scabies crustosa Schuppenablösung mehrere Tage und dann mindestens 3-4 tägige antiskabiös lokal behandeln (Permethrin 5 % Creme; inklusive Kapillitium und unter den distalen Rändern der Fingernägel). Alternativen sind Hexachlorcyclohexan (HCH), Benzoylbenzoat, Pyrethrumextrakt oder Allethrin/Piperonylbutoxid. Tägliches Wechseln der Bettwäsche und Schlafanzüge.

Bei einem Hautbefall von mehr als 50 % oder mehreren Rezidiven: Kombination aus lokal keratolytischer/antiskabiöser Therapie sowie einer systemischen Ivermectin Behandlung (2 Tbl. zu je 6 mg, Alberici 2000). Sehr wichtig ist die Einhaltung hygienischer Maßnahmen zur Vermeidung von Kontaktinfektionen! (Paasch 2001, Leitlinie der AG für Dermatologische Infektiologie: http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/013-052.htm).

Syphilis: Die Leitlinien der DSTDG zur Diagnostik und Therapie sind unter http://leitlinien.net abrufbar (Schöfer 2005). Die Besonderheiten bei HIV-Infektion sind auch im Kapitel "HIV und sexuell übertragbare Erkrankungen" ausführlich besprochen.

Unguis incarnatus/Paronychien: Einwachsende Zehennägel können u. a. bei Diabetes mellitus, unter Therapie mit Betablockern oder Retinoiden und lokalen Druckschädigungen, aber auch spontan auftreten. Üblicherweise erfolgt eine operative Korrektur (Emmert-Plastik, Modifikation nach Haneke), bei der Granulationsgewebes und laterale Nagelanteile entfernt werden. Treten eingewachsene Zehen- (seltener auch Finger-) Nägel bei HIV-Infizierten auf, sollte zunächst die antiretrovirale Therapie überprüft und ggf. modifiziert werden. Besonders Indinavir, aber auch 3TC können Auslöser dieser schmerzhaften Erkrankung sein. Ätiopathogenetisch wurden retinoidartige Nebenwirkungen dieser Präparate nachgewiesen. In eigenen Fällen und der aktuellen Literatur wurde nach Therapiewechsel eine komplette Remission beobachtet (Tosti 1999, Colson 2001, Garcia-Silva 2002).

Xerodermie/Trockene Haut: Häufiges Begleitsymptom einer Immundefizienz, bei Bei HIV-Infektion besonders häufig. Ca. ein Drittel aller Patienten klagt über zu trockene, juckende, schuppende Haut und Überempfindlichkeit auf exogene Reize. Es gibt Hinweise, dass die HIV-Infektion zu immunologischen Veränderungen und klinischen Symptomen führt, die der atopischen Dermatitis (Neurodermitis) sehr nahe sind. Indinavir fördert die Hauttrockenheit. Hautoberflächenlipidfilm qualitativ verändert, quantitativ unauffällig. Therapie mit hautpflegenden Emulsionen (milchsäure-, harnstoffhaltig), Dexpanthenol und Ölbädern. Bei stark entzündlichen Formen initial für 3-5 Tage Kortikosteroidexterna (Klasse 3-4) (Garcia-Silva 2000, Rudikoff 2002).

Literatur

1. Agan BK, Dolan MJ. Laboratory diagnosis of Bartonella infections. Clin Lab Med 2002; 22: 937-62. http://amedeo.com/lit.php?id=12489289
2. Agromayor M, Ortiz P, Lopez-Estebaranz JL, et al. Molecular epidemiology of molluscum contagiosum virus and analysis of the host-serum antibody response in Spanish HIV-negative patients. J Med Virol 2002; 66:151-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15282318
3. Akaraphanth R, Lim HW. HIV, UV and immunosuppression. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1999; 15:28-31. http://amedeo.com/lit.php?id=9990666
4. Alberici F, Pagani L, Ratti G, Viale P. Ivermectin alone or in combination with benzyl benzoate in the treatment of human immunodeficiency virus-associated scabies. Br J Dermatol 2000; 142:969-72. http://amedeo.com/lit.php?id=10809857
5. Aly R, Berger T. Common superficial fungal infections in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996; Suppl 2: S128-32 http://amedeo.com/lit.php?id=8722840
6. Bachmeyer C, Landgraf N, Cordier F, Lemaitre P, Blum L. Acinetobacter baumanii folliculitis in a patient with AIDS. Clin Exp Dermatol 2005; 30: 256-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15807684
7. Ball RA, Kinchelow T; ISR Substudy Group. Injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide. J Am Acad Dermatol 2003; 49:826-1. http://amedeo.com/lit.php?id=14576660
8. Barankin B, Houston S, Alanen K, Ting PT, Lauzon G. Crusted plaques in an immunocompromised host. Arch Dermatol 2005; 141: 263-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15724025
9. Barnadas MA, Alegre M, Baselga E, et al. Histopathological changes of primary HIV infection. Description of three cases and review of the literature. J Cutan Pathol 1997; 24:507-10 http://amedeo.com/lit.php?id=9331897
10. Berger TG. Dermatological care in the AIDS patient. In: Sande MA, Volberding PA (Hrsg.) The Medical Management of AIDS. 5. Auflage 1997, Saunders, S. 159-68.
11. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. Clin Infect Dis 2001; 32:124-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11118391
12. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. Arch Dermatol 2001; 137:765-70. http://amedeo.com/lit.php?id=11405768
13. Biggar RJ, Engels EA, Frisch M, Goedert JJ; AIDS Cancer Match Registry Study Group. Risk of T-cell lymphomas in persons with AIDS. J AIDS 2001; 26:371-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11317081
14. Bossi P, Colin D, Bricaire F, Caumes E. Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. *Clin Infect Dis* 2000; **30**: 227–8. http://amedeo.com/lit.php?id=10619772
15. Bourezane Y, Salard D, Hoen B et al..DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. Clin Infect Dis 1998; 27:1321-2. http://amedeo.com/lit.php?id=9827291
16. Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi´s sarcoma. J Clin Oncol 2005; 23: 5224-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16051964
17. Burgi A, Brodine S, Wegner S, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. Cancer 2005; 104: 1505-11. http://amedeo.com/lit.php?id=16104038
18. Calista D, Morri M, Stagno A, Boschini A. Changing morbidity of cutaneous diseases in patients with HIV after the introduction of highly active antiretroviral therapy including a protease inhibitor. Am J Clin Dermatol 2002; 3:59-62. http://amedeo.com/lit.php?id=11817969
19. Calista D. Five cases of melanoma in HIV positive patients. Eur J Dermatol 2001; 11: 446-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11525954
20. Calista D. Topical cidofovir for severe cutaneous human papillomavirus and molluscum contagiosum infections in patients with HIV/AIDS. A pilot study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000; 14:484-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11444271

21. Chang E, Absar N, Beall G. Prevention of recurrent herpes simplex virus (HSV) infections in HIV-infected persons. AIDS Patient Care 1995; 9:252-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11361407

22. Cherry-Peppers G, Daniels CO, Meeks V et al. Oral manifestations in the era of HAART. J Natl Med Assoc 2003; 95(2 Suppl 2):21S-32S. http://amedeo.com/lit.php?id=12656429

23. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. Clin Infect Dis 2006; 43: 223-33. Epub 2006 Jun 7. http://amedeo.com/lit.php?id=16779751

24. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. Clin Ther 2002; 24:1502-14. http://amedeo.com/lit.php?id=12462283

25. Cockerell CJ. Bacillary angiomatosis and related diseases caused by Rochalimaea. J Am Acad Dermatol 1995; 32:783-90.

26. Colson AE, Sax PE, Keller MJ, et al. Paronychia in association with indinavir treatment. Clin Infect Dis 2001; 32: 140-3. http://amedeo.com/lit.php?id=11118393

27. Cooley TP. Non-AIDS-defining cancer in HIV-infected people. Hematol Oncol Clin North Am 2003; 17:889-99. http://amedeo.com/lit.php?id=12852661

28. Costner M, Cockerell CJ. The changing spectrum of the cutaneous manifestations of HIV disease. Arch Dermatol 1998; 134:1290-92. http://amedeo.com/lit.php?id=9801690

29. Cusini M, Salmaso F, Zerboni R et al. 5% Imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy. Int J STD AIDS 2004; 15:17-20. http://amedeo.com/lit.php?id=14769165

30. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Primary HIV Infection Recruitment Network. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Ann Intern Med 2001; 134:25-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11187417

31. Del Guidice P, Vandenbos F, Perrin C, Bernard E, Dellamonica P. Sweet's syndrome following abacavir therapy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 474–5. http://amedeo.com/lit.php?id=15337997

32. Derisi M, Ballard C, Abulhosn K, Colwell B, Barber E, Mathews WC. Sulfa-associated rash and race are risk factors for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-associated rash. Abstract 61, 7th CROI 2000, San Francisco.

33. Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with HIV type-1 infection. Am J Med 2001; 110:605-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11382367

34. Ellis E, Scheinfeld N. Eosinophilic pustular folliculitis: a comprehensive review of treatment options. Am J Clin Dermatol 2004; 5:189-97. http://amedeo.com/lit.php?id=15186198

35. Farthing CF, Brown SE, Staughton RC. A colour atlas of AIDS and HIV Disease (2nd edition). Editiones Roche, Basel 1989.

36. Flexner C. HIV-protease inhibitors. N Engl J Med 1998; 338: 1281-92. http://amedeo.com/lit.php?id=9562584

37. Floridia M, Bucciardini R, Fragola V, et al. Risk factors and occurrence of rash in HIV-positive patients not receiving nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor: data from a randomized study evaluating use of protease inhibitors in nucleoside-experienced patients with very low CD4 levels (<50 cells/microL). HIV Med 2004; 5: 1-10. http://amedeo.com/lit.php?id=14731162

38. Fontes V, Machet L, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. Ann Dermatol Venereol 2002; 129:1365-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12536172

39. Frean J, Arndt S, Spencer D. High rate of Bartonella henselae infection in HIV-positive outpatients in Johannesburg, South Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg 2002; 96:549-50. http://amedeo.com/lit.php?id=12474487

40. Friedman-Kien AE. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. J Am Acad Dermatol 1981; 5:468-71.

41. Fung HB, Pecini RA, Brown ST, Gropper CA. Indinavir-associated maculopapular eruption. Pharmacotherapy 1999; 19: 1328-30. http://amedeo.com/lit.php?id=10555939

42. Funnye AS, Akhtar AJ. Syphilis and HIV co-infection. J Natl Med Assoc 2003; 95:363-82. http://amedeo.com/lit.php?id=12793793

43. Garbe C, Husak R., Orfanos CE. HIV-assoziierte Dermatosen und ihre Prävalenz bei 456 HIV-Infizierten. Hautarzt 1994; 45:623-9. http://amedeo.com/lit.php?id=7960770

44. Garcia-Silva J, Almagro M, Juega J, et al. Protease inhibitor-related paronychia, ingrown toenails, desquamative cheilitis and cutaneous xerosis. AIDS 2000; 14:1289-1291. http://amedeo.com/lit.php?id=10894302

45. Garcia-Silva J, Almagro M, Pena-Penabad C, Fonseca E. Indinavir-induced retinoid-like effects: incidence, clinical features and management. Drug Saf 2002; 25:993-1003. http://amedeo.com/lit.php?id=12408731

46. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. J Rheumatol 2003; 30:407-11. http://amedeo.com/lit.php?id=12563704

47. Girardi E, Palmieri F, Zaccarelli M, et al. High incidence of tuberculin skin test conversion among HIV-infected individuals who have a favourable immunological response to highly active antiretroviral therapy. IDS 2002; 16:1976-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12351964

48. GISED. Cutaneous reactions to alimentary tract medications: results of a seven-year surveillance program and review of the literature. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISED). Dermatology 1996; 193:11-6. http://amedeo.com/lit.php?id=8864611

49. Gisondi P, Ellis CN, Girolomoni G. Pimecrolimus in dermatology: atopic dermatitis and beyond. Int J Clin Pract 2005; 59: 969-74. http://amedeo.com/lit.php?id=16033622

50. Gold MH, Boring MM, Bridges TM, Bradshaw VL. The successful use of ALA-PDT in the treatment of recalcitrant molluscum contagiosum. J Drugs Dermatol 2004; 3: 187-90. http://amedeo.com/lit.php?id=15098976

51. Goldsmith DR, Perry CM. Atazanavir. Drugs 2003; 63:1679-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12904086

52. Gorman CR, White SW. Rosaceiform dermatitis as a complication of treatment of facial seborrheic dermatitis with 1% pimecrolimus cream. Arch Dermatol 2005; 141: 1168. http://amedeo.com/lit.php?id=16172323

53. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Fan PT, Saxon A, Weisman DO. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med 1981; 305:1425-1431. http://amedeo.com/lit.php?id=6272109

54. Greenspan D, Shirlaw PJ. Management of the oral mucosal lesions seen in association with HIV infection. Oral Dis 1997; 3 Suppl 1:S229-34. http://amedeo.com/lit.php?id=9456695

55. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL Jr. Skin diseases associated with Malassezia species. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 785-98. http://amedeo.com/lit.php?id=15523360

56. Gupta AK, Nicol KA. Seborrheic dermatitis of the scalp: etiology and treatment. J Drugs Dermatol 2004; 3:155-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15098970

57. Gupta AK, Taborda P, Taborda V, et al. Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. Int J Dermatol 2000; 39: 746-53. http://amedeo.com/lit.php?id=11095193

58. Guyot S, Hayoz D, Telenti A, Cavassini M. Peripheral oedema and high arterial blood flow as a complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 356-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15075567

59. Hagedorn H-J, MIQ. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Heft 16: Syphilis. Urban & Fischer, München, Jena, 2001.

60. Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? J Eur Acad Dermatol Venereol 2001; 15:430-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11763384

61. Harris M, Joy R, Larsen G, et al. Enfuvirtide plasma levels and injection site reactions using a needle-free gas-powered injection system (Biojector). AIDS 2006; 20: 719-23. http://amedeo.com/lit.php?id=16514302

62. Hartmann M, Petzoldt D. Lipodystrophie-Syndrom bei HIV-Infektion. Hautarzt 2000; 51:159-63. http://amedeo.com/lit.php?id=10789076

63. Hayes BB, Hille RC, Goldberg LJ. Eosinophilic folliculitis in 2 HIV-positive women. Arch Dermatol 2004; 140: 463-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15096375

64. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS 2002; 16:1119-29. http://amedeo.com/lit.php?id=12004270

65. Hernandez-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. Arch Med Res 2006; 37: 899-902. http://amedeo.com/lit.php?id=16971233

66. Herranz P, Arribas JR, Navarro A, et al. Successful treatment of aphthous ulcerations in AIDS patients using topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Br J Dermatol 2000; 142:171-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10651717

67. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor, abacavir. Clin Ther 2001; 23: 1603-14. http://amedeo.com/lit.php?id=11726000

68. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2004; 38:1159-66. http://amedeo.com/lit.php?id=15095223

69. Hung CC, Hsiao CF, Wang JL, et al. Herpes zoster in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. Int J STD AIDS 2005; 16: 673-6. http://amedeo.com/lit.php?id=16212714

70. Jamieson DJ, Paramsothy P, Cu-Uvin S, Duerr A, HIV Epidemiology Research Study Group. Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus. Obstet Gynecol 2006; 107: 1023-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16648406

71. Johnson RA. Dermatophyte infections in human immune deficiency virus (HIV) disease. J Am Acad Dermatol 2000; 43: Suppl: http://amedeo.com/lit.php?id=11044290

72. Kerr AR, Ship JA. Management strategies for HIV-associated aphthous stomatitis. Am J Clin Dermatol. 2003; 4:669-80 http://amedeo.com/lit.php?id=14507229

73. Klencke BJ, Palefsky JM. Anal cancer: an HIV-associated cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2003; 17:859-72. http://amedeo.com/lit.php?id=12852659

74. Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. Clin Infect Dis. 2003; 37:559-66. http://amedeo.com/lit.php?id=12905141

75. Kose O, Erbil H, Gur AR. Oral itraconazole for the treatment of seborrhoeic dermatitis: an open, noncomparative trial. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19: 172-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15752285

76. Kreuter A, Hochdorfer B, Stucker M, et al. Treatment of anal intraepithelial neoplasia in patients with acquired HIV with imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol. 2004; 50:980-1. http://amedeo.com/lit.php?id=15153912

77. Kreuter A, Schugt I, Hartmann M et al.. Dermatological diseases and signs of HIV infection. Eur J Med Res 2002,7:57-62. http://amedeo.com/lit.php?id=11891145

78. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Rediscovering hydrxyurea: its role in recalcitrant psoriasis. Int J Dermatol 2001; 40: 530–4. http://amedeo.com/lit.php?id=11703528

79. Lanzafame M, Rovere P, De Checchi G, et al. Hypersensitivity syndrome (DRESS) and meningoencephalitis associated with nevirapine therapy. Scand J Infect Dis 2001, 33:475-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11450872

80. Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al. Viramune-Zyrtec Study Group. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-zyrtec double-blind, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2004; 38:66-72.

81. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, Lee JH, Fox TL. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 714-721.

82. Lim et al. UVB phototherapy is an effective treatment for pruritus in patients infected with HIV. J Am Acad Dermatol 1997; 37:414-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9308556

83. Liota E, Smith KJ, Buckley R, Menon P, Skelton H. Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. J Cutan Med Surg 2000; 4:76-82. http://amedeo.com/lit.php?id=11179929

84. Littera R, Carcassi C, Masala A, et al. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients. AIDS 2006; 20: 1621-6. http://amedeo.com/lit.php?id=16868443

85. Maggi P, Ladisa N, Cinori E, Altobella A, Pastore G, Filotico R. Cutaneous injection site reactions to long-term therapy with enfuvirtide. *J* Antimicrob Chemother 2004; 53: 678-81. http://amedeo.com/lit.php?id=14985276

86. Maguina C, Gotuzzo E. Bartonellosis. New and old. Infect Dis Clin North Am 2000; 14:1-22. http://amedeo.com/lit.php?id=10738670

87. Manzione CR, Nadal SR, Calore EE. Postoperative follow-up of anal condylomata acuminata in HIV-positive patients. Dis Colon Rectum. 2003; 46:1358-65. http://amedeo.com/lit.php?id=14530675

88. Mays SR, Bogle MA, Bodey GP. Cutaneous fungal infections in the oncology patient: recognition and management. Am J Clin Dermatol 2006; 7: 31-43. http://amedeo.com/lit.php?id=16489841

89. McNicholl IR. Drug Interactions Among the Antiretrovirals. Curr Infect Dis Rep. 2004; 6:159-162. http://amedeo.com/lit.php?id=15023279

90. Meyer T, Arndt R, von Krosigk A, Plettenberg A. Repeated detection of lymphogranuloma venereum caused by Chlamydia trachomatis L2 in homosexual men in Hamburg. Sex Transm Infect 2005; 81: 91-2. http://amedeo.com/lit.php?id=15681732

91. Millikan LE. Role of oral antifungal agents for the treatment of superficial fungal infections in immunocompromised patients. Cutis 2001; 68: Suppl: 6-14. http://amedeo.com/lit.php?id=11499333

92. Mirmirani P, Hessol NA, Maurer TA, et al. Prevalence and predictors of skin disease in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). J Am Acad Dermatol 2001; 44:785-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11312425

93. Moiin A. Photodynamic therapy for molluscum contagiosum infection in HIV-coinfected patients: review of 6 patients. J Drugs Dermatol. 2003; 2:637-9. http://amedeo.com/lit.php?id=14711142

94. Morfeldt-Manson L, Julander I, Nilsson B. Dermatitis of the face, yellow toe nail changes, hairy leukoplakia and oral candidiasis are clinical indicators of progression to AIDS/ opportunistic infection in patients with HIV-infection. Scand J Infect Dis 1989; 21:497-505. http://amedeo.com/lit.php?id=2587953

95. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006; 24. http://amedeo.com/lit.php?id=16949995

96. Murphy RL, Sanne I, Cahn P *et al.* Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results. AIDS 2003; 17: 2603-14http://amedeo.com/lit.php?id=14685054

97. Myskowski PL, White MH, Ahkami R. Fungal disease in the immunocompromised host. Dermatol Clin 1997,15:295-305. http://amedeo.com/lit.php?id=9098638

98. Namazi MR. Paradoxical exacerbation of psoriasis in AIDS: proposed explanations including the potential roles of substance P and gram-negative bacteria. Autoimmunity 2004; 37:67-71. http://amedeo.com/lit.php?id=15115314

99. Nervi SJ, Schwartz RA, Dmochowski M. Eosinophilic pustular folliculitis: a 40 year retrospect. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 285-9. http://amedeo.com/lit.php?id=16844513

100. Neumann S, Kreth F, Schubert S, et al. Reiter's syndrome as a manifestation of an immune reconstitution syndrome in an HIV-infected patient: successful treatment with doxycycline. Clin Infect Dis 2003; 36:1628-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12802773

101. Osborne GE, Taylor C, Fuller LC. The management of HIV-related skin disease. Part I: infections. Int J STD AIDS. 2003; 14:78-86. http://amedeo.com/lit.php?id=12716492

102. Osborne GE, Taylor C, Fuller LC. The management of HIV-related skin disease. Part II: neoplasms and inflammatory disorders. Int J STD AIDS 2003; 14: 235-40 http://amedeo.com/lit.php?id=12716492

103. Paasch U, Haustein UF. Behandlung der endemischen Skabies mit Allethrin, Permethrin und Ivermectin Evaluation eines Behandlungskonzeptes. Hautarzt 2001; 52:31-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11220236

104. Paech V, Lorenzen T, Stoehr A, Plettenberg A. Remission of a cutaneous Mycosis fungoides after topical 5-ALA sensitisation and photodynamic therapy in a patient with advanced HIV-infection. Eur J Med Res 2002, 7:477-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12568975

105. Panse I, Vasseur E, Raffin-Sanson ML, Staroz F, Rouveix E, Saiag P. Lipodystrophy associated with protease inhibitors. Br J Dermatol 2000; 142:496-500. http://amedeo.com/lit.php?id=10735957

106. Patel R, Rompalo A. Managing patients with genital herpes and their sexual partners. Infect Dis Clin North Am 2005; 19: 427-38, x. http://amedeo.com/lit.php?id=15963881

107. Patton LL, Bonito AJ, Shugars DA. A systematic review of the effectiveness of antifungal drugs for the prevention and treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 92:170-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11505264

108. Patton LL, Phelan JA, Ramos-Gomez FJ, et al. Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions. Oral Dis 2002;8 Suppl 2:98-109. http://amedeo.com/lit.php?id=12164670

109. Pedneault L, Brothers C, Pagano G, et al. Safety profile and tolerability of amprenavir in the treatment of adult and pediatric patients with HIV infection. Clin Ther 2000; 22:1378-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11192131

110. Penneys NS. Skin manifestations of AIDS. 2nd Edition. Martin Dunitz, London 1995.

111. Perenboom RM. Lymphogranuloma venereum proctitis: An emerging sexually transmitted disease in HIV-positive men in the Netherlands. Drugs Today (Barc) 2006; 42: Suppl : 43-5. http://amedeo.com/lit.php?id=16683043

112. Picard-Dahan C, Le Guyadec T, Grossin M, et al. Pigmented erythroderma in AIDS. 5 cases. Ann Dermatol Venereol 1996; 123:307-3. http://amedeo.com/lit.php?id=8761082

113. Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients--an epidemiological and clinical study. Dermatology 2000; 201:326-31. http://amedeo.com/lit.php?id=11146343

114. Porras-Luque JI, Valks R, Casal EC, Fernandez-Herrera JM. Generalized exanthem with palmoplantar involvement and genital ulcerations. Acute primary HIV infection. Arch Dermatol. 1998,134:1279 http://amedeo.com/lit.php?id=9801685

115. Rajendran PM, Dolev JC, Heaphy MR Jr, Maurer T. Eosinophilic folliculitis: before and after the introduction of antiretroviral therapy. Arch Dermatol 2005; 141: 1227-31. http://amedeo.com/lit.php?id=16230559

116. Raju PV, Rao GR, Ramani TV, Vandana S. Skin disease: clinical indicator of immune status in human immunodeficiency virus (HIV) infection. Int J Dermatol 2005; 44: 646-9. http://amedeo.com/lit.php?id=16101864

117. Ramirez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Calva JJ, et al. HIV-related oral lesions, demographic factors, clinical staging and anti-retroviral use. Arch Med Res 2006; 37: 646-54. http://amedeo.com/lit.php?id=16740437

118. Ramos H, Pagliari C, Takakura CF, Sotto MN, Duarte MI. Pruritic papular eruption associated with HIV-etiopathogenesis evaluated by clinical, immunohistochemical, and ultrastructural analysis. J Dermatol 2005; 32: 549-56. http://amedeo.com/lit.php?id=16335870

119. Resto-Ruiz S, Burgess A, Anderson BE. The role of the host immune response in pathogenesis of Bartonella henselae. DNA Cell Biol. 2003; 22:431-40. http://amedeo.com/lit.php?id=12906736

120. Rico MJ. Guidelines of care for dermatologic conditions in patients infected with HIV. J Amer Acad Dermatol 1997; 37:450-72. http://amedeo.com/lit.php?id=9308562

121. Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Gregoriou S, Katsambas A. Pimecrolimus cream 1% vs. betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrhoeic dermatitis. A randomized open-label clinical trial. Br J Dermatol 2004; 151: 1071-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15541087

122. Robert Koch Institut (2003) Syphilis in Deutschland 2002. Epid Bull 36/2003 S285-289.

123. Röcken M, Breit R. Dermatologie bei HIV-Infektion und AIDS. Grundlagen, Klinik, Therapie. In H. Jäger (Hrsg.): AIDS und HIV-Infektion in Klinik und Praxis (Band 1). Ecomed-Verlag, Landsberg 1990.

124. Rodriguez-Rosado R, Soriano V, Dona C, Gonzalez-Lahoz J. Opportunistic infections shortly after beginning highly active antiretroviral therapy. Antivir Ther 1998; 3:229-31. http://amedeo.com/lit.php?id=10682143

125. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. Acta Derm Venereol 2003; 83:1-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12636014

126. Rousseau FS, Wakeford C, Mommeja-Marin H; FTC-102 Clinical trial group. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in human immunodeficiency virus-infected patients. J Infect Dis 2003 ; 188: 1652-58. http://amedeo.com/lit.php?id=14639535

127. Rudikoff D. The relationship between HIV infection and atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep 2002; 2:275-81. http://amedeo.com/lit.php?id=12044260

128. Sander A, Penno S. Semiquantitative species-specific detection of Bartonella henselae and Bartonella quintana by PCR-enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 1999; 37:3097-101. http://amedeo.com/lit.php?id=10488160

129. Schartz NE, De La Blanchardiere A, Alaoui S, et al. Regression of CD8+ pseudolymphoma after HIV antiviral triple therapy. J Am Acad Dermatol. 2003; 49:139-41. http://amedeo.com/lit.php?id=12833028

130. Schöfer H. Hauterkrankungen bei HIV-Infektion und AIDS. Schwer Verlag, Stuttgart. (1990)

131. Schöfer H. Frühsymptome der HIV-Erkrankung an Haut und Schleimhäuten. AIDS-Forschung (AIFO) 1991; 6: 633-8.

132. Schöfer H, Reinmöller S, Milbradt R. Manifestation of HIV-associated dermatoses during the time course of HIV disease – a changing pattern? Abstracts 32264, 12th Int AIDS Conference 1998, Geneva.

133. Schöfer H. Cutaneous tumors in immunodeficient patients: pathogenetic aspects and treatment strategies. Onkologie 1998; 21:299-304 .

134. Schöfer H, Baur S. Dermatologische Manifestationen. In: AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Hrsg: L'age-Stehr J, Helm EB, Kap. III.5, S 1-48. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo 1999.

135. Schöfer H, Brockmeyer N. Kaposi-Sarkom. In: Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W (Hrsg.) Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen. E5 S. 241-254, 4. Aufl. 2005. bzw. http://leitlinien.net/ (AWMF Leitlinienregister 032/025)

136. Schöfer H, Brockmeyer NH, Hagedorn HJ et al. Syphilis – Leitlinie der DSTDG zur Diagnostik und Therapie. J Dtsch Dermatol Ges 2006; 4:160-77. bzw. http://leitlinien.net/ (AWMF Leitlinienregister 059/02).

137. Schofer H, Imhof M, Thoma-Greber E, et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). Genitourin Med 1996; 72:176-81. http://amedeo.com/lit.php?id=8707318

138. Schoppelrey HP, Breit R. UV-Therapie bei HIV- Patienten. Hautarzt 1999; 50: 643-648 http://amedeo.com/lit.php?id=10501680

139. Segura F, Anton E, Font B, et al. Primary HIV type-1 infection misdiagnosed as Mediterranean spotted fever. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002,21:478-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12111608

140. Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. Lancet 1998; 351:228-30. http://amedeo.com/lit.php?id=9457088

141. Shetty K. Thalidomide in the management of recurrent aphthous ulcerations in patients who are HIV-positive: a review and case reports. Spec Care Dentist 2005; 25: 236-41. http://amedeo.com/lit.php?id=16454100

142. Shibuyama S, Gevorkyan A, Yoo U, Tim S, Dzhangiryan K, Scott JD. Understanding and avoiding antiretroviral adverse events. Curr Pharm Des 2006; 12: 1075-90. http://amedeo.com/lit.php?id=16515487

143. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in homosexual males, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. N Engl J Med 1981; 305:1439-44. http://amedeo.com/lit.php?id=6272110

144. Singh F, Rudikoff D. HIV-associated pruritus: etiology and management. Am J Clin Dermatol 2003; 4:177-88. http://amedeo.com/lit.php?id=12627993

145. Smith KJ, Buckley R, Skelton H. Lamivudine (3TC)-induced contact dermatitis. Cutis 2000; 65: 227-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10795085

146. Smith KJ, Skelton H. Molluscum contagiosum: recent advances in pathogenic mechanisms, and new therapies.Am J Clin Dermatol. 20 2002; 3:535-45. http://amedeo.com/lit.php?id=12358555

147. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Lee RB, Wagner KF. Pruritus in HIV-1 disease: therapy with drugs which may modulate the pattern of immune dysregulation. Dermatology 1997; 195:353-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9529556

148. Spira R, Mignard M, Doutre MS, Morlat P, Dabis F. Prevalence of cutaneous disorders in a population of HIV-infected patients. Arch Dermatol 1998; 134:1208-12. http://amedeo.com/lit.php?id=9801675

149. Stekler J, Maenza J, Stevens C, Holte S, Malhotra U, McElrath MJ, Corey L, Collier AC. Abacavir hypersensitivity reaction in primary HIV infection. AIDS 2006; 20:1269-74; PMID: 16816555

150. Stern RS, Steinberg LA. Epidemiology of adverse cutaneous reactions to drugs. Dermatol Clin. 1995,13:681-8. http://amedeo.com/lit.php?id=7554515

151. Sturm PD, Moodley P, Govender K, Bohlken L, Vanmali T, Sturm AW. Molecular diagnosis of lymphogranuloma venereum in patients with genital ulcer disease. J Clin Microbiol 2005; 43: 2973-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15956435

152. Ting PT, Koo JY. Use of etanercept in human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. Int J Dermatol 2006; 45: 689-92.http://amedeo.com/lit.php?id=16796629

153. Tosti A, Piraccini BM, D'Antuono A, Marzaduri S, Bettoli V. Paronychia associated with antiretroviral therapy. Br J Dermatol 1999; 140:1165-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10354091

154. Toutous-Trellu L, Abraham S, Pechere M, et al. Topical tacrolimus for effective treatment of eosinophilic folliculitis associated with human immunodeficiency virus infection. Arch Dermatol 2005; 141: 1203-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16230556

155. Triantos D, Porter SR, Scully C, Teo CG. Oral hairy leukoplakia: clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. Clin Infect Dis 1997; 25:1392-96. http://amedeo.com/lit.php?id=9431384

156. Vafai A, Berger M. Zoster in patients infected with HIV: a review. Am J Med Sci 2001; 321:372-80. http://amedeo.com/lit.php?id=11417752

157. Vajdic CM, Anderson JS, Hillman RJ, Medley G, Grulich AE. Blind sampling is superior to anoscope guided sampling for screening for anal intraepithelial neoplasia. Sex Transm Infect 2005; 81: 415-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16199742

158. Van der Bij AK, Spaargaren J, Morre SA, et al. Diagnostic and clinical implications of anorectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men: a retrospective case-control study. Clin Infect Dis 2006; 42: 186-94. Epub 2005 Dec 5. http://amedeo.com/lit.php?id=16355328

159. Van der Wouden JC, Menke J, Gajadin S, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. Cochrane Database Syst Rev 2006; 0: http://amedeo.com/lit.php?id=16625612

160. Van Zander J, Orlow SJ. Efficacy and safety of oral retinoids in psoriasis. Expert Opin Drug Saf 2005; 4: 129-38. http://amedeo.com/lit.php?id=15709903

161. Venkatesan P, Perfect JR, Myers SA. Evaluation and management of fungal infections in immunocompromised patients. Dermatol Ther 2005; 18: 44-57. http://amedeo.com/lit.php?id=15842612

162. Waalboer R, van der Snoek EM, van der Meijden WI, Mulder PG, Ossewaarde JM. Analysis of rectal Chlamydia trachomatis serovar distribution including L2 (lymphogranuloma venereum) at the Erasmus MC STI clinic, Rotterdam. Sex Transm Infect 2006; 82: 207-11. http://amedeo.com/lit.php?id=16731669

163. Walling DM, Etienne W, Ray AJ, Flaitz CM, Nichols CM. Persistence and transition of Epstein-Barr virus genotypes in the pathogenesis of oral hairy leukoplakia. J Infect Dis 2004; 190: 387-95. http://amedeo.com/lit.php?id=15216477

164. Walling DM, Flaitz CM, Nichols CM. Epstein-Barr virus replication in oral hairy leukoplakia: response, persistence, and resistance to treatment with valacyclovir. J Infect Dis. 2003; 188:883-90. http://amedeo.com/lit.php?id=12964120

165. Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. J Am Acad Dermatol 2002; 46:284-93. http://amedeo.com/lit.php?id=11807442

166. Wilkins K, Dolev JC, Turner R, LeBoit PE, Berger TG, Maurer TA. Approach to the treatment of cutaneous malignancy in HIV-infected patients. Dermatol Ther 2005; 18: 77-86. http://amedeo.com/lit.php?id=15842615

167. Wilkins K, Turner R, Dolev JC, LeBoit PE, Berger TG, Maurer TA. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 189-206. http://amedeo.com/lit.php?id=16443048

168. Witkowski JA, Parish LC. Dermatologic manifestations of complementary therapy. Skinmed. 2003; 2:175-80. http://amedeo.com/lit.php?id=14673295

169. Wong GA, Shear NH. Adverse drug interactions and reactions in dermatology: current issues of clinical relevance. Dermatol Clin 2005; 23: 335-42. http://amedeo.com/lit.php?id=15837159

170. Zancanaro PC, McGirt LY, Mamelak AJ, Nguyen RH, Martins CR. Cutaneous manifestations of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: an institutional urban clinic experience. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 581-8. Epub 2006 Feb 23. http://amedeo.com/lit.php?id=16546578

25. HIV und sexuell übertragbare Erkrankungen (STDs)

T. Lorenzen

Syphilis

Syphilis, auch Lues oder harter Schanker genannt, wird durch das Bakterium Treponema pallidum verursacht. In der ersten Zeit nach der Infektion, in den Stadien I und II sowie im frühen Latenzstadium, ist das Übertragungsrisiko einer Infektion am höchsten. Dies gilt insbesondere, wenn im Stadium I noch ein Primäraffekt vorliegt. Bei einem einmaligen ungeschützten sexuellen Kontakt beträgt das Übertragungsrisiko zwischen 30 und 60 %! Zudem begünstigt eine Syphilis – wie auch andere STDs – die Übertragung einer HIV-Infektion. Die Inzidenz der Syphilis stieg in den letzten 10 Jahren sowohl in Amerika als auch in Europa wieder deutlich an. In einigen Regionen vervielfachten sich die Zahlen der Neuerkrankungen. Neben Berichten aus Deutschland wurde auch über steigende Inzidenzen in den Niederlanden, in Frankreich und Großbritannien berichtet.

Klinik

Die klassische Syphilis verläuft in vier Stadien (Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassische Syphilis, Stadien

Stadium	typische klinische Erscheinungen	Zeit seit Infektion
Lues I	Ulcus durum	Ca. 3 Wochen
Lues II	disseminierte Exantheme	Ca. 6-8 Wochen
Lues III	tuberöses Syphilid, Gummen	mehrere Jahre
Lues IV	Tabes dorsalis, progressive Paralyse	Jahrzehnte

Bei HIV-Patienten sind besondere Verläufe möglich. Dazu gehören Reaktivierungen früherer Infektionen sowie eine deutlich kürzere Latenzperiode zwischen Stadium II und den Spätstadien inkl. der Neurosyphilis. Mitunter kommen Symptome mehrerer Stadien nebeneinander vor. Zudem werden oft ungewöhnliche Manifestationen mit teils ausgeprägten Hautveränderungen wie Ulzerationen und Nekrosen sowie hohem Fieber und Abgeschlagenheit beobachtet. Dieses schwere Erkrankungsbild wird als Lues maligna bezeichnet (Gregory 1990).

Diagnostik

Die Screening-Untersuchung mittels TPPA oder TPHA-Test kann bei HIV-Patienten unzuverlässig sein. Falsch-negative Testergebnisse werden durch eine inadäquate Antikörperproduktion oder durch Unterdrückung der IgM-Produktion bei sehr hohen IgG-Spiegeln erklärt. Man sollte im Zweifel daher spezifische Tests wie FTA-ABS und Cardiolipin heranziehen, wenngleich auch bei diesen falsch negative Ergebnisse vorkommen. Bei erosiven und nässenden Haut- oder Schleimhautveränderungen sollte man auf jeden Fall einen mikroskopischen Erregernachweis im Dunkelfeld anstreben.

Wegen möglicher Überlappung der Krankheitsstadien sollte jeder Patient mit serologischem Nachweis neurologisch beurteilt werden. Die Indikation zur Liquorpunktion ist großzügig zu stellen, da sie therapeutische Konsequenzen hat.

Therapie

Die Therapie der Syphilis richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung.

In der Frühsyphilis (Stadium I und II) ist derzeit Benzathinpenicillin 2,4 Mio. IE i.m. (z. B. je 1 Ampulle Pendysin® 1.2 Mio i.m. in jede Gesäßhälfte) in wöchentlichen Abständen über 3 Wochen die Therapie der Wahl.

Bei Penicillin-Unverträglichkeit werden Doxycyclin 2 x 100 mg p.o. (z. B. Doxycyclin STADA) für 4 Wochen oder Erythromycin 2 g/Tag i.v. (z. B. Erythrocin i.v.) für 3 Wochen empfohlen. Diese Alternativtherapien sind jedoch vermutlich weniger zuverlässig als die intramuskuläre Gabe von Penicillin. Im Zweifel sollten die Patienten daher wie bei einer Neurosyphilis behandelt werden.

Eine Neurosyphilis wird üblicherweise mit 3 x 10 Mio. IE oder 6 x 5 Mio. IE Penicillin G intravenös für 21 Tage behandelt. In anderen Empfehlungen wird eine zweiwöchige Therapie mit Penicillin G i.v. bevorzugt, gefolgt von eine dreiwöchigen Behandlung mit 7,2 Million I.E. Benzathin-Penicillin, aufgeteilt in drei Einzeldosen zu 2,4 Mio. I.E. i.m.

Bei Penicillin-Unverträglichkeit kann eine Neurosyphilis auch mit Ceftriaxon 2 g (Rocephin®) einmal täglich intravenös für ca. 14 Tage behandelt werden. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Initialdosis von 4 g Ceftriaxon (Deutsche STD-Gesellschaft 2005). Untersuchungen an kleineren Patientenkollektiven lassen den Schluss zu, dass diese Therapie einer Penicillingabe ebenbürtig ist.

Kreuzallergien (< 10 %) sind möglich. Behandlungsalternativen sind Doxycyclin (z. B. Doxyhexal SF) 2 x 100 mg/täglich oder Erythromycin (z. B. Erythrocin®) 4 x 500 mg/täglich für mindestens 3 Wochen. Bei Makroliden ist allerdings eine Resistenzentwicklung von Treponema pallidum möglich (Lukehart 2004).

Zu Beginn einer Syphilisbehandlung sollte – egal in welchem Stadium – die Jarisch-Herxheimer-Reaktion beachtet werden. Dabei kommt es zur Ausschüttung von Bakterientoxinen nach Beginn einer antibiotischen Therapie. Durch freigesetzte Entzündungsmediatoren können grippeartige Symptome wie Schüttelfrost, Fieber, Gelenk- oder Muskelschmerzen auftreten. Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion kann durch eine einmalige Gabe von 25 bis 50 mg Prednisolon (z. B. Decortin H®) vor der ersten Antibiotika-Injektion verhindert oder zumindest in ihrer Ausprägung deutlich reduziert werden.

Der Therapieerfolg der Behandlung wird durch klinische und serologische Kontrollen 3, 6 und 12 Monate nach Behandlungsende kontrolliert. Wegen der möglichen Reaktivierung der Infektion ist auch eine weitere jährliche Kontrolle der serologischen Parameter zu erwägen.

Literatur

1. Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. Sex Transm Dis 2000 ; 27:53-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10654870

2. Brown TJ, Yen-Moore A, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part I. J Am Acad Dermatol 1999 ; 41: 511-29. http://amedeo.com/lit.php?id=10495370

3. CDC: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines , 2006. MMWR 2006 ; 55, RR-11: 22-33. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm

4. Czelusta A, Yen-Moore A, Van der Staten M, Carrasco D, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part III. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. J Am Acad Dermatol 2000 ; 43: 409-32. http://amedeo.com/lit.php?id=10954653

5. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Neurosyphilis; 2. überarbeitete und erweiterte Auflage 2003, ISBN 3131324120. http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/030-101.htm

6. Deutsche STD-Gesellschaft.: Diagnostik und Therapie der Syphilis. Elektronische Publikation in AWMF online, 2005. http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/059-002.htm

7. Gregory N, Sanchez M, Buchness MR. The spectrum of syphilis in patients with HIV infection. J Amer Acad Derm 1990 ; 6: 1061-67. http://amedeo.com/lit.php?id=2370332

8. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ et al. Macrolide resistance in Treponema pallidum in the United States and Ireland. N Engl J Med 2004 ; 351:154-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15247355

9. Marra CM, Boutin P, McArthur JC et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. Clin Infect Dis 2000; 30:540-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10722441

10. Medical Society for the Study of Venereal Diseases (MSSVD). Clinical standards for the screening and management of acquired syphilis in HIV-positive adults. London, 2002. http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3440

11. Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. Sex Transm Dis. 2005 Oct ; 32: S4-S10. http://amedeo.com/lit.php?id=16205291

12. Plettenberg A, Bahlmann W, Stoehr A, Meigel W. Klinische und serologische Befunde der Lues bei HIV-infizierten Patienten. Dtsch Med Wschr 1991 ; 116: 968-72. http://amedeo.com/lit.php?id=2049984

13. Robert Koch-Institut. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten: Syphilis in Deutschland 2005. Epidem Bull 2006 ; 28 : 339-43.

14. Schöfer H. Behandlung der Syphilis. Deutsche und internationale Leitlinien – ein Vergleich. Hautarzt 2005 ; 56: 141-50. http://amedeo.com/lit.php?id=15619079

15. Sellati TJ, Wilkinson DA, Sheffield JS, et al. Virulent Treponema pallidum, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by HIV type1. J Inf Dis 2000 ; 181: 283-93. http://amedeo.com/lit.php?id=10608777

16. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. Clin Microbiol Rev 1999 ; 12: 187-209. http://amedeo.com/lit.php?id=10194456

Gonorrhoe (Tripper)

Die Gonorrhoe wird durch das Bakterium Neisseria gonorrhoea verursacht. Sie befällt typischerweise die Genitalschleimhäute und wird nahezu ausschließlich sexuell übertragen (Ausnahme Neugeborenenkonjunktivitis). Häufig besteht eine begleitende Chlamydieninfektion (s. dort), die Inkubationszeit liegt bei 2-10 Tagen.

Klinik

Bei Männern sind primäre Symptome häufiger Harndrang, Brennen beim Wasserlassen und Schmerzen im Verlauf der Harnröhre als Zeichen einer Urethritis. Charakteristisch ist der "Bonjour-Tropfen", eine eitrige Sekretion aus der Harnröhre nach mehreren Stunden Miktionskarenz, die sich leicht aus der Harnröhre ausstreichen lässt. Unbehandelt kann eine Gonorrhoe zu einer Prostatitis führen. Symptome hierfür können Brennen am Ende der Miktion, Schmerzen im Dammbereich und eine Vergrößerung der Prostata sein. Eine weitere Komplikation ist die Epididymitis, die zu Schmerzen im Hodenbereich und Schwellung des Skrotalinhaltes führen kann.

Bei der Frau verläuft die Gonorrhoe in den meisten Fällen asymptomatisch, wenngleich auch hier Urethritiden auftreten können. Eine Beteiligung der Zervix und der Adnexen ist selten.

Extragenital manifestiert sich die Gonorrhoe gelegentlich als Pharyngitis oder Proktitis. Systemische Infektionen mit Allgemeinsymptomen, Fieber, Arthritiden und Endokarditiden sind selten (Rompalo 1987).

Diagnostik

Die Diagnose wird durch den mikroskopischen Nachweis von intrazellulär gelegenen Diplokokken im Methylenblau- oder Grampräparat gestellt. Serologische Untersuchungen, Immunfluoreszenzmikroskopie oder kulturelle Anzüchtung treten demgegenüber in den Hintergrund.

Therapie

Die isolierte Gonorrhoe kann mit einer Einmaldosis Ciprofloxacin 500 mg (z. B. Ciprobay®) behandelt werden, alternativ auch mit Levofloxacin 250 mg (Tavanic®). Angesichts Fluorquinolon-resistenter Bakterienstämme sehen einige Autoren eine mögliche alternative Therapie in der einmaligen i.m.-Gabe von 125–250 mg Ceftriaxon (Rocephin®) oder des lang bewährten Spectinomycins (Stanilo®) (CDC 2004). Letzteres, intramuskulär verabreicht, hat allerdings keine ausreichende Wirkung gegen eine oropharyngeale Gonorrhoe.

Als sicherste Behandlung erscheint deshalb derzeit die Einmalgabe von 1000 mg Azithromycin (Zithromax®) oder eine 7-tägige Einnahme von Doxycyclin 200 mg täglich, mit der eine mögliche Chlamydien-Koinfektion mittherapiert wäre.

Sexualpartner sollten immer mitbehandelt werden.

Literatur

1. CDC: Increases in Fluoroquinolone-Resistant Neisseria gonorrhoeae Among Men Who Have Sex with Men -United States, 2003, and Revised Recommendations for Gonorrhea Treatment, 2004. MMWR 2004 ; 53: 335-8 http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5316a1.htm
2. Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH, et al. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. Azithromycin Gonorrhea Study Group. Sex Transm Dis 1994 ; 21:107-11. http://amedeo.com/lit.php?id=9071422
3. Moodley P, Sturm AW. Ciprofloxacin-resistant gonorrhoea in South Africa. Lancet 2005 ; 366: 1159. http://amedeo.com/lit.php?id=16198757
4. Rompalo AM, Hook EW 3rd, Roberts PL, et al. The acute arthritis-dermatitis syndrome. The changing importance of Neisseria gonorrhoeae and Neisseria meningitidis. Arch Intern Med 1987 ; 147: 281-3. http://amedeo.com/lit.php?id=3101626
5. Roy K, Wang SA, Meltzer MI. Optimizing Treatment of Antimicrobial-resistant Neisseria gonorrhoeae. Emerg Infect Dis 2005 ; 11: 1265-73. http://amedeo.com/lit.php?id=16102317

Chlamydien, Lymphogranuloma venerum

Genitalinfektionen durch Chlamydia trachomatis sind etwa doppelt so häufig wie Gonokokkenerkrankungen. Die Serotypen D-K verursachen sexuell übertragbare urogenitale Infektionen sowie nach perinataler Übertragung auch Konjunktivitiden und Pneumonien.

Die Serotypen L1, L2 und L3 sind Ursache des Lymphogranuloma venereum (LGV). Galt das LGV früher als eine Erkrankung der Tropen, so erlebt es seit einigen Jahren eine Renaissance in Europa und den USA (Gotz 2004, Krosigk 2004). Aktuell werden die Infektionsausbrüche von internationalen Überwachungsstellen untersucht und Strategien zum Management erarbeitet.

Klinik

Bei Männern präsentieren sich genitale Chlamydiosen - sofern sie überhaupt symptomatisch verlaufen - zumeist als Urethritiden. Ähnlich wie bei der Gonorrhoe können eine Epididymitis, Prostatitis oder Proktitis auftreten. Eine reaktive Arthritis mit Reiter-Syndrom ist ebenfalls möglich.

Bei den 20 % der Frauen, bei denen die Infektion symptomatisch verläuft, kann sie sich als Urethritis, Zervizitis, Salpingitis, Endometritis, Proktitis und Arthritis manifestieren. Bei der Zervizitis besteht meist eitriger Fluor. Mögliche Folgen einer Salpingitis sind Sterilität durch Tubenverschluss oder Extrauterin-Gravidität.

Beim Lymphogranuloma venereum entsteht am Ort der Infektion zunächst eine Primärläsion. Nach einigen Wochen entwickeln sich sehr schmerzhafte Schwellun-

gen der regionären Lymphknoten (Bubo), die aufbrechen können. Nach der Abheilung entstehen Narben, die über eine Blockade der Lymphgefäße Abflussstörungen und Fisteln hervorrufen können.

Diagnostik

Zum Nachweis einer Infektion mit Chlamydia trachomatis sind Amplifikationsverfahren (PCR, LCR) die beste Methode. Sie sind sensitiver und mindestens so spezifisch wie die früher verwendeten Zellkulturen (Morre 2005). Prozedere: Beim Abstrich mit trockenem Watteträger mit etwas Druck über einige Sekunden versuchen, Epithelzellen zu gewinnen und anschließend den Watteträger im trockenen Röhrchen ins Labor (in den meisten Labors inzwischen Routine-Test!) schicken.

Ein Antigen-Nachweis durch ELISA oder direkten Immunfluoreszenztest ist ebenfalls möglich, doch produzieren diese Tests trotz einer Sensitivität von mehr als 75 % und einer Spezifität von 97-99 % in einer Patientengruppe mit niedriger Chlamydien-Prävalenz einen hohen Anteil falsch positiver Ergebnisse.

Therapie

Behandelt wird mit Doxycyclin (z. B. Supracyclin®) 2 x 100 mg über 7-10 Tage. Als Alternative kommen Ofloxacin (z. B. Tarivid®) 2 x 200 mg oder Erythromycin (z. B. Erythrocin®) 4 x 500 mg über 7 Tage in Frage. Auch eine Einmalgabe von 1000 mg Azithromycin (Zithromax®) hat sich in unkomplizierten Fällen bewährt. Eine Behandlung des Lymphogranuloma venereum erfordert eine längere Therapiedauer, Doxycyclin sollte mindestens über 3 Wochen gegeben werden.

Literatur

1. CDC: Chlamydia – CDC Fact Sheet. http://www.cdc.gov/std/Chlamydia/STDFact-Chlamydia.htm
2. European Guideline for the management of chlamydial infection. Int J STD AIDS 2001 ; 12: S30-3 http://www.iusti.org/Guidelines.pdf
3. Gotz HM, Ossewaarde JM, Nieuwenhuis RF, et al.. A cluster of lymphogranuloma venereum among homosexual men in Rotterdam with implications for other countries in Western Europe. Ned Tijdschr Geneeskd 2004 ; 148: 441-2. http://amedeo.com/lit.php?id=15038207
4. Krosigk A, Meyer T, Jordan S, et al. Auffällige Zunahme des Lymphogranuloma venereum unter homosexuellen Männern in Hamburg. JDDG 2004 ; 8: 676-80.
5. Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. N Engl J Med 1992 ; 327: 921-5. http://amedeo.com/lit.php?id=1325036
6. Morre SA, Spaargaren J, Fennema JS, de Vries HJ, Coutinho RA, Pena AS. Real-time polymerase chain reaction to diagnose lymphogranuloma venereum. Emerg Infect Dis 2005 ; 11: 1311-2. http://amedeo.com/lit.php?id=16110579
7. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, van der Meijden WI, Neumann HA. Unusual presentation of early lymphogranuloma venereum in an HIV-1 infected patient: effective treatment with 1 g azithromycin. Sex Transm Infect 2003 ; 79: 453-5. http://amedeo.com/lit.php?id=14663119
8. Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. From diagnosis to prevention. Dermatol Clin 1998 ; 16: 747-56. http://amedeo.com/lit.php?id=9891675
9. RKI: Infektionen durch Chlamydien - Stand des Wissens. Epid Bull 1997 ; 18: 121-2.
10. Schachter J, Grossman M, Sweet RL, Holt J, Jordan C, Bishop E. Prospective study of perinatal transmission of Chlamydia trachomatis. JAMA 1986 ; 255: 3374-7. http://amedeo.com/lit.php?id=3712696

Ulcus molle (Weicher Schanker)

Das Ulcus molle wird durch eine Infektion mit Hämophilus ducreyi verursacht. Es ist in tropischen und subtropischen Gebieten endemisch. Offiziell werden in den Jahren 1999–2004 in Deutschland jährlich weniger als 100 Fälle diagnostiziert (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2006). Die Zahl der nicht erkannten Erkrankungen ist vermutlich aber deutlich höher.

Klinik

In der Regel entstehen zwei bis sieben Tage nach der Infektion ein oder mehrere wie ausgefranst aussehende Ulzera an der Eintrittspforte, also zumeist genital oder auch perianal. Die Ulzera sind nicht induriert („Weicher“ Schanker), verursachen aber charakteristischerweise starke Schmerzen. Bei etwa der Hälfte der Patienten sind regionäre Lymphknoten geschwollen, ähnlich wie beim Lymphogranuloma venerum meist einseitig und sehr schmerzhaft. Eine Balanitis bzw. Phimose oder Paraphimose sind seltener.

Diagnostik

Aufgrund der vielfältigen Symptomatik, die zum Teil an andere ulzerierende Genitalinfektionen wie Syphilis oder auch Herpes simplex-Infektionen erinnert, ist die klinische Diagnose sehr schwierig. Gramfärbungen von Abstrichen können manchmal "Fischzugartige" gramnegative Stäbchen zeigen. Einen verlässlicheren Hinweis bietet eitriges Punktat aus betroffenen inguinalen Lymphknoten. Zum Malignomausschluss werden Biopsien vom Ulkusrand entnommen.

Therapie

Azithromycin (Zithromax®) in einer Einzeldosis von 1000 mg gilt als Therapie der Wahl (Martin 1995). Alternative ist Erythromycin (z. B. Erythrocin®) 4 x 500 mg über 4-7 Tage. Auch die dreitägige Gabe von Ciprofloxacin (z. B. Ciprobay®) 2 x 500 mg ist wirkungsvoll. Bei stark geschwollenen und vom Aufbrechen bedrohten Lymphknoten sollten diese nicht gespalten, sondern zur Entlastung punktiert werden.

Literatur

1. Hammond GW, Slutchuk M, Scatliff J, et al. Epidemiologic, clinical, laboratory, and therapeutic features of an urban outbreak of chancroid in North America. Rev Infect Dis 1980 ; 2: 867-79. http://amedeo.com/lit.php?id=6971469
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. http://www.gbe-bund.de/
3. King R, Choudhri SH, Nasio J, et al. Clinical and in situ cellular responses to Haemophilus ducreyi in the presence or absence of HIV infection. Int J STD AIDS 1998 ; 9: 531-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9764937
4. King R, Gough J, Ronald A, et al. An immunohistochemical analysis of naturally occurring chancroid. J Infect Dis 1996 ; 174: 427-30. http://amedeo.com/lit.php?id=8699082
5. Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. Sex Transm Infect. 2003 Feb ; 79: 68-71. http://amedeo.com/lit.php?id=12576620
6. Martin DH, Sargent SJ, Wendel GD Jr, et al. Comparison of azithromycin and ceftriaxone for the treatment of chancroid. Clin Infect Dis 1995 ; 21: 409-14. http://amedeo.com/lit.php?id=8562752
7. Ronald AR, Plummer FA. Chancroid and Haemophilus ducreyi. Ann Intern Med 1985 ; 102: 705-7. http://amedeo.com/lit.php?id=3872617

Condylomata acuminata

Condylomata acuminata sind warzenartige Veränderungen der Haut, die durch humane Papillomviren (HPV) hervorgerufen werden, meist durch die Subtypen 6 und 11. Sie treten meist genital oder perianal auf, können aber auch oral vorkommen. HIV-Patienten haben ein größeres Risiko, an Kondylomen zu erkranken. Außer sexuell ist eine Übertragung auch durch Schmierinfektion, durch gemeinsames Baden und möglicherweise auch durch kontaminierte Gegenstände möglich. Wichtigster Risikofaktor ist allerdings die Zahl der Sexualpartner (Karlsson 1995).

Klinik

Die zumeist asymptomatischen Kondylome beeinträchtigen mitunter das Sexualleben der Betroffenen und können zu psychischen Problemen führen. Selten sind Jucken, Brennen oder Blutungen, letztere meist aufgrund mechanischer Kräfte. Eine maligne Entartung, bei der meist die HPV-Subtypen 16 und 18 involviert sind, ist die wichtigste Komplikation. Im Gegensatz zum ebenfalls meist HPV-assoziierten Zervixkarzinom entwickeln sich genitale Karzinome und Analkarzinome jedoch relativ selten auf dem Boden vorbestehender Kondylome.

Diagnostik

Die Diagnose kann meist klinisch gestellt werden, eine Histologie ist bei Therapieresistenz oder Frührezidiven zu empfehlen. Daneben kann auch der HPV-Subtyp bestimmt werden, um zwischen High-risk/Low-risk-Typen zu unterscheiden. Dies ist derzeit in der Gynäkologie bei unklaren zytologischen Befunden hilfreich. Die Subtypenbestimmung ist ansonsten noch keine Routinediagnostik (Ledger 2000).

Therapie

Condylomata werden chirurgisch (Kürettage, Kryotherapie, Elektrochirurgie, Laserbehandlung) oder kaustisch (Trichloressigsäure oder Podophyllotoxin) behandelt. In der Praxis hat sich gezeigt, dass anschließend eine adjuvante Immuntherapie mit Imiquimod (Aldara® Creme) oder Interferon beta (Fiblaferon® Gel) die sonst hohe Rezidivrate reduziert. Imiquimod ist auch für die alleinige Therapie von außen liegenden Kondylomen zugelassen. Ohne die chirurgische Intervention beträgt die Behandlungsdauer jedoch mehrere Wochen.

Literatur

1. Gross G, Von Krogh G. Human Papillomavirus Infections in Dermatovenereology. CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1997).
2. Hagensee ME, Cameron JE, Leigh JE et al. Human papillomavirus infection and disease in HIV-infected individuals. Am J Med Sci 2004; 328: 57-63. http://amedeo.com/lit.php?id=15254442
3. Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, et al: Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus-infection: a population based study. Sex Transm Dis 1995 ; 22: 119-26. http://amedeo.com/lit.php?id=7624813
4. Kovach BT, Stasko T. Use of topical immunomodulators in organ transplant recipients. Dermatol Ther 2005; 18:19-27. http://amedeo.com/lit.php?id=15842609
5. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection Am J Med 1997; 102: 3-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9217656
6. Ledger WJ, Jeremias J, Witkin SS. Testing for high-risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 860-65. http://amedeo.com/lit.php?id=10764463
7. Leitlinien für Diagnostik und Therapie, Deutsche STD-Gesellschaft (DSTDG). Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder des Genitale und der Harnröhre; 2000. http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/059-001.htm
8. Maw R. Comparing Guidelines for the management of anogenital warts. Sex Transm Infect 2000; 76: 153. http://amedeo.com/lit.php?id=10961187
9. Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European Course on HPV-Associated Pathology: Guidelines for the diagnosis and management of anogenital warts. Sex Transm Inf 2000 ; 76: 162-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10961190

26. HIV und Herzerkrankungen

Till Neumann

HAART macht älter, ist jedoch nicht nebenwirkungsfrei. Mit steigendem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen (Neumann 2002a, Dakin 2006) gewinnen Diagnostik und Therapie HIV-assoziierter Herzerkrankungen an Bedeutung.

Koronare Herzerkrankung (KHK)

Die bisher umfassendste prospektive Erhebung – an 23.000 HIV-Patienten – ergab, dass das Herzinfarktrisiko unter antiretroviraler Therapie um jährlich 26 % ansteigt (Friis-Moller 2003, Law 2006). Unabhängige Risikofaktoren neben HAART waren Alter, männliches Geschlecht, eine KHK-Vorgeschichte und insbesondere das Rauchen. Die absolute Zahl an Myokardinfarkten war im Mittel mit 3,5 pro 1.000 Patientenjahre jedoch gering.

Obgleich demnach HAART also zu einem moderaten Anstieg von Herzinfarkten zu führen scheint, sollte dies kein Grund sein, den HAART-Beginn zu verzögern (Friss-Moller 2003). Aber: Bei steigendem Lebensalter und ausgeprägtem kardiovaskulären Risikoprofil sollten Prävention und Diagnostik der KHK bei HIV-Patienten zur Routine werden (Umeh 2005).

Die Prävention zielt auf die Reduktion bekannter Risikofaktoren (Law 2006). Hypercholesterinämien und Hypertriglyzeridämien (Stocker 1998, Sullivan 1997) treten insbesondere unter PIs auf; die Ausprägung kann zwischen den Substanzen differieren. Auch Insulinresistenz wurde unter PIs beschrieben (Behrens 1999). Unabhängig von HAART haben HIV-Patienten ein ungünstiges kardiovaskuläres Risikoprofil (Neumann 2003+2004). Vor allem der Anteil der Raucher ist gegenüber der Normalbevölkerung doppelt bis annähernd dreifach erhöht. Die Prävention der KHK orientiert sich an den Empfehlungen für nicht HIV-infizierte Patienten (Gohlke 2004 bzw. www.dgk.org/leitlinien; siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Prävention der koronaren Herzerkrankung

1)	**vollständiger** Nikotinverzicht			
2)	Einstellung der Lipidwerte			
	a. LDL-Cholesterin:			
	- niedriges Risiko (0-1 Risikofaktoren):			< 160 mg/dl
	- mittleres Risiko (2 oder mehr Risikofaktoren):			< 130 mg/dl
	- hohes Risiko (u.a. KHK oder Diabetes mellitus):			< 100 mg/dl
	b. HDL-Cholesterin:	> 35 mg/dl	(bei erhöhtem Risiko > 40 mg/dl)	
	c. Triglyceride:	< 200 mg/dl	(bei erhöhtem Risiko < 150 mg/dl)	
3)	Optimierung des Blutzuckers (HbA1c < 6,5 %)			
4)	mäßige Alkoholaufnahme (ca. 15 g/d)			
5)	regelmäßige körperliche Betätigung (1-2 h pro Woche)			
6)	Gewichtsreduktion (Ziel-BMI: 21-25 kg/m²)			
7)	Blutdruckoptimierung (systolisch: < 130 mm Hg, diastolisch < 85 mm Hg)			

Therapieoptionen der HAART-induzierten Hyperlipidämie sind zunächst diätetische Maßnahmen, aber auch Lipidsenker wie Statine oder Fibrate (Dube 2003). Es sollte berücksichtigt werden, dass bei Kombinationen von Statinen und Fibraten ein erhöhtes Risiko für Rhabdomyolysen bis hin zum akuten Nierenversagen besteht. Vor allem bei den Statinen sind Interaktionen zu beachten. Durch den gemeinsamen Abbauweg am Isoenzym 3A4, einer Untereinheit des Cytochrom-P450-Systems, bzw. durch eine direkte Hemmung des Isoenzyms (z. B. unter Ritonavir) können die Plasmaspiegel der Statine erhöht sein (Dube 2000). Wegen des alternativen Abbauweges sollten Pravastatin und Fluvastatin gegenüber Atorvastatin und Simvastatin bevorzugt werden, siehe dazu auch *Lipodystrophie*, Seite 285.

Bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil sollte mindestens einmal pro Jahr ein Ruhe-EKG gemacht werden. Bei ausgeprägtem Risikoprofil sind die Untersuchungsintervalle kürzer zu terminieren. Dies gilt auch für Patienten mit Beschwerden – die KHK manifestiert sich klinisch in der Regel erst bei kritischen Stenosen von über 75 %. Meist ist dann auch eine ausführliche kardiologische Abklärung inklusive Belastungsuntersuchung (Belastungs-EKG, Stress-Echokardiografie, evtl. Belastungs-Myokardszintigrafie und Koronarangiografie) sinnvoll.

Ereignisse wie die Spontanruptur von Koronargefäßen unter ART oder die Ausbildung eines Aortenaneurysmas aufgrund einer Arteriosklerose sind Raritäten (De Giorgio 2005, Mirza 2004).

Bei dokumentierter KHK sind Thrombozytenaggregationshemmer (ASS 100 mg/d, bei Intolerenz Clopidogrel 75 mg/d), β-Blocker, ggf. ACE-Hemmer und Lipidsenker indiziert (Dietz 2003 bzw. www.dgk.org/leitlinien). Zur symptomatischen Behandlung kann die Therapie durch einen Kalziumantagonisten und/oder ein Nitrat (z. B. Akuttherapie: Glycoltrinitrat (bei Bedarf); Langzeittherapie: Isosorbiddinitrat (ISDN) oder Isosorbid-5-Mononitrat als Retardpräparat) bzw. NO-Donator (z. B. Molsidomin 8 mg/d als Retardpräparat) ergänzt werden.

Die Indikation zur interventionellen Gefäßversorgung (Koronarangiografie inklusive PTCA und Stentimplantation) sollte nach den geltenden Leitlinien gestellt werden. Zu den Indikationen zählen der apparative Nachweis einer belastungsinduzierten Ischämie sowie eine typische Klinik oder ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil. Die HIV-Infektion stellt keine Kontraindikation für invasive kardiologische oder kardiochirurgische Maßnahmen dar. Inzwischen existieren mehrere Berichte über erfolgreiche Interventionen am Herzen bei HIV-infizierten Patienten, einschließlich Herzkatheterinterventionen (Glazier 2006, Saporito 2005) sowie kardiovaskuläre Revaskularisation (Bittner 2003).

Chronische Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz umfasst eine Reihe von Funktionsstörungen des Herzens, die zu einer verminderten körperlichen Belastbarkeit führt.

Bei HIV-Patienten ist insbesondere die dilatative Kardiomyopathie (DCM) von Interesse, die mit einer Erweiterung und Kontraktionsstörung der Herzkammern einhergeht (Dakin 2006). Als Ursache wird unter anderem eine chronische Myokarditis diskutiert. Viele opportunistische und nicht-opportunistische Erreger wurden bisher im Myokardgewebe als Auslöser einer chronischen Myokarditis nach-

gewiesen (Patel 1996, Wu 1992), auch HIV selbst. Angenommen wird eine myokardiale Schädigung über gp120 sowie Zytokin-bedingte Apoptose (Fiala 2004). Auch Koinfektionen mit kardiotropen Viren (insbesondere Coxsackie B1-B5, Coxsackie A, Herpesviren, Influenza-, Adeno- und Echoviren), Bakterien (Streptokokken A, Staphylokokken, Enterokokken, Borrelia burgdorferi, Corynebakterium diphteriae, Mykobakterien, Treponema pallidum), Protozoen (Toxoplasmen, Trypanosoma cruzi), Parasiten (Trichinen, Echinokokken) und Pilze können zu einer Schädigung des Herzmuskels beitragen.

Darüber hinaus wurden dilatative Kardiomyopathien bei HIV-infizierten Patienten beschrieben, die durch Autoimmunreaktionen (α-Myosin-Antikörper), bei Ernährungsmangelzuständen und nach kardiotoxischen Medikamenten (u. a. Pentamidin, Interleukin-2, Doxorubicin) auftraten (Nosanchuk 2002). Es wird jedoch auch ein Zusammenhang zwischen NRTIs und kardialer Dysfunktion aufgrund mitochondrialer Toxizitäten diskutiert (Frerichs 2002, McKee 2004, Lewis 2006).

Die Häufigkeit symptomatischer Kardiomyopathien liegt bei 1-5 %. Die diagnostischen Schwierigkeiten belegt eine Untersuchung, in der trotz myokardialer Schädigung nur bei 30 % der betroffenen HIV-Patienten klinische Zeichen einer akuten oder chronischen Herzinsuffizienz bestanden (Roy 1999). Die dilatative Kardiomyopathie wird also oft nicht erkannt. Dabei kann die frühe Therapie der Herzinsuffizienz ein Fortschreiten verhindern.

Eine Kardiomyopathie schließt neben der Dysfunktion der linken Herzhöhlen oft auch eine Dilatation und verminderte Kontraktion der rechten Herzhöhlen mit ein. Trotz dieses Zusammenhanges wurde in einer dänischen Studie an 90 HIV-Patienten keine erhöhte Rate einer rechtsventrikulären Funktionsstörung nachgewiesen (Kjaer 2006). Bei bestehender rechtsventikulärer Funktionsstörung kann HAART zur vollständigen Rückbildung führen (Rangasetty 2006).

Die chronische Herzinsuffizienz wird klinisch diagnostiziert. Neben körperlicher Leistungsminderung sind Dyspnoe und Ödeme führend. Darüber hinaus können Nykturie, nächtlicher Husten (Asthma cardiale), eine periphere Zyanose sowie eine Gewichtszunahme auftreten. EKG, Röntgen-Thorax in zwei Ebenen und eine transthorakale echokardiografische Untersuchung führen weiter.

Als Serumparameter zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung hat sich das B-Typ-natriuretische Peptid (BNP bzw. NT-proBNP; Grenzwert 100 pg/ml) bewährt. Die körperliche Belastbarkeit wird mittels 6-Minuten Gehtest, Belastungs-EKG oder Spiroergometrie gemessen. Bildgebende Diagnostik mittels MRT oder CT kann in unklaren Fällen weiterhelfen. Bleibt die Ursache dennoch weiter unklar, kann eine Myokardbiopsie erforderlich werden. Zur Verlaufsbeurteilung sollte bei stabiler chronischer Herzinsuffizienz jährlich – in fortgeschrittenen Stadien halbjährlich – eine Echokardiografie und BNP-Bestimmung erfolgen.

Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist unabhängig von der Ätiologie und orientiert sich an den Leitlinien für nicht HIV-infizierte Patienten (Hoppe 2005 bzw. www.dgk.org/leitlinien). Regelmäßige körperliche Belastung, gesunde Ernährung und eine Begrenzung der Flüssigkeitszufuhr machen den Anfang.

Vermieden werden sollten NSAR, Antiarrhythmika und Kalziumantagonisten, die über eine negativ inotrope Wirkung die Herzinsuffizienz verschlechtern können.

Die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz umfasst

- ab NYHA I: ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten (Beginn z. B. mit Ramipril 2 x 2,5 mg/d; steigern entsprechend Blutdruck und Nierenfunktion)
- ab NYHA II: β-Blocker (Einschleichen unter Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz, z. B. Carvedilol 2 x 3,125 mg/d; bei Verträglichkeit bis zur Höchstdosis: z. B. Carvedilol 2 x 25 mg/d), ggf. Digitalis und Diuretika
- ab NYHA III: Spironolacton (niedrig dosieren, z. B. 12,5-25 mg/d, unter Kontrolle der Kaliumkonzentration).

Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz oder COPD sollten berücksichtigt werden. Bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen sollte die Indikation für einen implantierbaren Defibrillator geprüft werden. Eine kausale Therapie (z. B. Operation eines Vitiums, intensivierte Antibiotikatherapie bei Myokarditis) sollte stets Vorrang haben und in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum erfolgen.

Bei verminderter Pumpfunktion des Ventrikels sind intrakardiale Thromben möglich (Peter 2005). Bei einer Ejektionsfraktion unter 25 % oder bei Ventrikelaneurysmen sollte eine Antikoagulation mit Marcumar erwogen werden.

Die chronische Herzinsuffizienz hat eine schlechte Prognose (jährliche Letalitätsrate > 30 % bei NYHA III-IV). Während in Einzelfällen eine vollständige Erholung nach schwerer HIV-assoziierter dilatativer Kardiomyopathie beobachtet wurde (Fingerhood 2001, Tayal 2001), zeigen andere Daten eine deutlich schlechtere Prognose im Vergleich zu dilatativen Kardiomyopathien anderer Genese (Felker 2000). Unklar ist bisher, wann es zu einer Erholung bzw. Verbesserung der kardialen Funktion kommt und welchen Einfluss HAART dabei hat. Frühe Diagnose und konventionelle Therapie erscheinen derzeit als am erfolgversprechendsten, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern.

Perikarderguss

Vor Einführung der HAART zählte der Perikarderguss mit einer Inzidenz von bis zu 11 % pro Jahr zu den häufigsten kardialen Manifestationen der HIV-Infektion (Heidenreich 1995). Auch wenn der Großteil der HIV-assoziierten perikardialen Manifestationen asymptomatisch verläuft, reicht das Spektrum über die akute und chronische Perikarditis bis hin zur Pericarditis constrictiva und zur akut verlaufenden Perikardtamponade (Silva-Cardoso 1999). Als Ursache kommen HIV selbst, opportunistische Erreger, Tuberkulose sowie Neoplasien in Betracht.

Neoplastische Veränderungen des Perikards und des Epikards treten bei Kaposi-Sarkomen und Lymphomen auf (Stotka 1989). Bei echokardiographischem Verdacht auf Perikarderguss sollten HIV-unabhängige Differentialdiagnosen (Urämie, Trauma, Radiatio oder Medikamente), aber auch parakardiale Fettanreicherungen im Rahmen des Lipodystrophie-Syndroms ausgeschlossen werden (Neumann 2002c). Für Diagnostik und Verlaufskontrolle perikardialer Erkrankungen ist die Echokardiografie geeignet, bei Verdacht auf Neoplasien ist eine Computertomografie und/oder Kernspintomografie indiziert.

Symptomatische Patienten müssen punktiert und ggf. mit einer Perikarddrainage oder Perikardektomie versorgt werden (Dosios 2004). Bei HIV-Patienten ist die Sensitivität des histopathologischen Nachweises insbesondere von *Mycobacterium tuberculosis* reduziert (Reuter 2006).

Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen sind nicht selten medikamentös bedingt. Einige HIV-Medikamente wie z. B. Efavirenz (Castillo 2002) oder PIs sowie Kombinationstherapien mit Methadon stehen im Verdacht, eine signifikante Verlängerung der QT-Zeit mit dem Auftreten von „Torsade de pointes"-Tachykardien zu bewirken. Dies gilt auch für Begleittherapien mit Makroliden und Chinolonen sowie für die Hypokaliämie unter intravenösem Pentamidin. Beim Ansetzen bzw. Umstellen von Medikamenten mit Einfluss auf die QT-Zeit empfiehlt es sich, zu Therapiebeginn das Ruhe-EKG regelmäßig (z.B. nach 1, 3 und 6 Wochen sowie in halbjährlichen Abständen) zu kontrollieren. Bei Herzrhythmusstörungen sollten mehrmals täglich Blutzucker und Elektrolyte bestimmt und Elektrolytverschiebungen ausgeglichen werden. Bei Torsaden sollte akut Magnesiumsulfat (2 g i.v.) gegeben werden.

Herzrhythmusstörungen können darüber hinaus im Rahmen einer myokardialen Infektion vorkommen. Insbesondere bei vergrößerten Herzhöhlen, wie sie bei chronischer Herzinsuffizienz und Myokarditis auftreten, sind lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Herztod möglich (Lanjewar 2006).

Herzklappenerkrankungen

Infektiöse Herzklappenerkrankungen bei HIV-infizierten Patienten treten meist in Form bakterieller oder mykotischer Endokarditiden auf. Häufigster Erreger ist Staphylococcus aureus, der bei 75 % aller bakteriellen Endokarditiden nachgewiesen wurde. Weitere häufige Keime sind Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae (Currie 1995). Mykotische Formen sind möglich bei Drogenkonsumenten. Sie werden durch Aspergillus fumigatus, Candida species und Cryptococcus neoformans hervorgerufen.

Vorschädigung des Herzens, Virulenz der Erreger und Abwehrlage bestimmen das Krankheitsbild, da die Schädigung der Herzklappen bei einer infektiösen Endokarditis auch aus der Immunreaktion des Organismus resultiert. Zu den Symptomen der infektiösen Endokarditis zählen Fieber (90 %), Schwäche, Schweißneigung, Appetitlosigkeit, neue Herzgeräusche sowie Petechien (30 %). Bei klinischem Verdacht sollten wiederholt Blutkulturen angelegt werden. Trotz zum Teil atypischer echokardiographischer Befunde bei reduzierter Immunantwort ist die transösophageale Echokardiografie auch bei HIV-Patienten wegweisend (Letts 2004). Sie ist bei Vegetationen, vor allem im Bereich der Mitralklappe, der transthorakalen Echokardiografie überlegen (Bayer 1998). Da der Erregernachweis oft schwierig ist, muss bei begründeter Verdachtsdiagnose auch ohne positive Blutkultur mit der Therapie begonnen werden.

Fast immer befällt die infektiöse Endokarditis einen bereits defekten Klappenapparat. Daher ist eine antibiotische Prophylaxe bei allen Personen mit vorgeschädigtem Klappenapparat indiziert (z.B. Amoxicillin 2 g oral). Beispiele für die Endokarditisprophylaxe: Zahnbehandlungen, Eingriffe im Respiratonstrakt, am Gastrointestinaltrakt, an den ableitenden Harnwegen.

Weitere kardiale Komplikationen

Neoplasien des Herzens sind bei HIV-infizierten Patienten selten und treten vorwiegend in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf (Khan 2004, Iwahashi 2005). Kardial lokalisierte Kaposi-Sarkome können allerdings unabhängig vom Erkrankungsstadium nachgewiesen werden (Häufigkeit < 1 %).

Neben Neoplasien sind Vaskulitiden und Perivaskulitiden bei HIV-infizierten Patienten beschrieben worden. Vor allem die Gefäße des Lungenstromkreises können von der HIV-assoziierten Vaskulopathie betroffen sein. Folge ist die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie mit Ausbildung einer Rechtsherzbelastung, siehe dazu *HIV-assoziierter pulmonaler Hypertonus*, Seite 601.

Tabelle 2. Kardiale Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten

Perikardiale Erkrankungen
- Perikarderguss/ -tamponade
- Perikarditis (viral, bakteriell, mykotisch)
- Neoplasien (Kaposi-Sarkome, Lymphome)

Myokardiale Erkrankungen
- HIV-assoziierte dilatative Kardiomyopathie
- Myokarditis (akut oder chronisch)
- nicht entzündliche myokardiale Nekrose
- Neoplasien (Kaposi-Sarkome, Lymphome)
- Medikamentennebenwirkungen (insbesondere NRTIs)

Endokardiale Erkrankungen
- Infektiöse Endokarditis (bakteriell, mykotisch)
- Nichtbakterielle thrombotische Endokarditis

Vaskuläre Erkrankungen
- Arteriosklerose
- Vaskulitis, Perivaskulitis
- Pulmonale Hypertension (Cor pulmonale)

Literatur

1. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA et at. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation 1998; 98: 2946-48. http://amedeo.com/lit.php?id=9860802
2. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. AIDS 1999, 13: F63-70. http://amedeo.com/lit.php?id=10416516
3. Bittner HB, Fogelson BG. Off-pump coronary artery bypass grafting in a patient with AIDS, acute myocardial infarction, and severe left main coronary artery disease. J Cardiovasc Surg 2003; 44: 55-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12627072
4. Castillo R, Pedalino RP, El-Sherif N, Turitto G. Efavirenz-assoziated QT prolongation and Torsade de Pointes arrhythmia. Ann Pharmacother 2002, 26:1006-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12022902
5. Currie PF, Sutherland GR, Jacob AJ, et al. A review of endocarditis in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. Eur Heart J 1995; 16: 15-8. http://amedeo.com/lit.php?id=7671917
6. Dakin CL, O´Connor CA, Patsdaughter CA. HAART to heart: HIV-related cardiomyopathy and other cardiovascular complications. AACN Clin Issues 2006; 17:18-29 http://amedeo.com/lit.php?id=16462405
7. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary artery disease: is there a link? Lancet 1997; 350: 430-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9259669
8. De Giorgio F, Abbate A, Capelli A, Arena V. Spontaneous rupture of coronary artery in human immunodeficiency virus – positive patient treated with highly active anti-retroviral therapy (HAART). Am J Forensic Med Pahtol 2005; 26: 197. http://amedeo.com/lit.php?id=15894860
9. Dietz R, Rauch B. Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol. 2003; 92: 501-21. http://amedeo.com/lit.php?id=12905980

10. Dosios TJ, Theakos NP, Angouras DC et al. AIDS-related cardiac tamponade: is surgical drainage justified? Ann Thorac Surg 2004; 78: 1084-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15337059
11. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the adult AIDS clinical trial group cardiovascular disease focus group. Clin Inf Dis 2000; 31: 1216-24. http://amedeo.com/lit.php?id=11073755
12. Dube MP, Stein JH, Aberg JA. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. Clin Infect Dis 2003; 37: 613-27. http://amedeo.com/lit.php?id=12942391
13. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med 2000, 342: 1077-84. http://amedeo.com/lit.php?id=10760308
14. Fiala M, Popik W, Qiao JH et al. HIV-1 induced cardiomyopathy by cardiomyocyte invasion and gp120, Tat, and cytokine apoptotic signaling. Cardiovasc Toxicol 2004; 4: 97-107. http://amedeo.com/lit.php?id=15371627
15. Fingerhood M. Full recovery from severe dilated cardiomyopathy in an HIV-infected patient. AIDS Read 2001; 11: 333-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11449927
16. Frerichs FC, Dingemans KP, Brinkman K. Cardiomyopathy with mitochondrial damage associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. N Eng J Med 2002; 347: 1895-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12466522
17. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 349: 1993-2003. http://amedeo.com/lit.php?id=14627784
18. Glazier JJ, Spears JR, Murphy MC. Interventional approach to recurrent myocardial infarction in HIV-1 infection. J Interv Cardial 2006; 19:93-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16483347
19. Gohlke H, Kübler W, Mathes P, et al. Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Z Kardiol 2004; 93 Suppl 2:II43-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15021996
20. Heidenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL, et al. Pericardial effusion in AIDS incidence and survival. Circualtion 1995; 92: 3229-34. http://amedeo.com/lit.php?id=7586308
21. Hoppe UC, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Z Kardiol. 2001; 90: 218-37. http://amedeo.com/lit.php?id=11315582
22. Iwahashi N, Nakatani S, Kakuchi H, et al. Cardiac tumor as an initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. Circ J 2005; 69: 243-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15671621
23. Khan NU, Ahmed S, Wagner P, et al. Cardiac involvement in non-Hodgkin´s lymphoma: with and without HIV infection. Int J Cardiovasc Imaging 2004; 20: 477-81. http://amedeo.com/lit.php?id=15856629
24. Kjaer A, Lebech AM, Gerstoft J, et al. Right ventricular volume and mass determined by cine magnetic resonance imaging in HIV patients with possible right ventricular dysfunction. Angiology 2006;57:341-6 http://amedeo.com/lit.php?id=16703194
25. Kovanen PT, Manttari M, Palosuo T, et al. Predictions of myocardial infarction in dislipidemic men by elevated levels of immunoglobulin classes A, E, and F, but not M. Arch Intern Med 1998; 158: 1434-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9665352
26. Lanjewar DN, Agale SV, Chitale AR, Joshh SR. Sudden death due to cardiac toxoplasmosis. J Assoc Physicians India 2006;54:244-5 http://amedeo.com/lit.php?id=16800354
27. Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. HIV Med 2006;7:218-30 http://amedeo.com/lit.php?id=16630034
28. Letts DP, Lopez-Candales A. Atypical echocardiographic findings of endocarditis in an immunocompromised patient. Echocardiography 2004; 21: 715-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15546372
29. Lewis W, Kohler JJ, Hosseini SH et al. Antiretroviral nucleosides, deoxynucleotide carrier and mitochondrial DNA: evidence supportino the DNA pol gamma hypothesis. AIDS 2006;20:675-84. http://amedeo.com/lit.php?id=16514297
30. McKee EE, Bentley AT, Hatch M. Phophorylation of thymidine and AZT in heart mitochondria: elucidation of a novel mechanism of AZT cardiotoxicity. Cardiovasc Toxicol 2004; 4: 155-67. http://amedeo.com/lit.php?id=15371631
31. Mirza H, Patel P, Suresh K, Krukenkamp I, Lawson WE. HIV disease and an atherosclerotic ascending aortic aneurysm. Rev Cardiovasc Med. 2004; 5: 176-81. http://amedeo.com/lit.php?id=15346102
32. Neumann T, Ross B, Hengge UR, et al. Kardiale Manifestationen der HIV-Infektion. Med Klin 2002a; 97: 659-65. http://amedeo.com/lit.php?id=12434274
33. Neumann T, Miller M, Esser S, et al. Arteriosklerose bei HIV positiven Patienten. Z Kardiol 2002b; 91: 879-88. http://amedeo.com/lit.php?id=12442190
34. Neumann T, Canbay A, Barkhausen M, et al. Paracardial lipodystrophy versus pericardial effusion in HIV positive patients. Heart 2002c; 87: e4. http://amedeo.com/lit.php?id=11997434
35. Neumann T, Woiwod T, Neumann A, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: Part I: Differences due to the acquisition of HIV-infection. Eur J Med Res 2003; 8: 229-35. http://amedeo.com/lit.php?id=12911871
36. Neumann T, Woiwod T, Neumann A, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: Part II: Gender differences. Eur J Med Res 2004; 9: 55-60. http://amedeo.com/lit.php?id=15090290
37. Neumann T, Woiwod T, Neumann A, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: Part III: Age differences. Eur J Med Res 2004, 9: 267-72. http://amedeo.com/lit.php?id=15257881
38. Nosanchuk JD. Fungal myocarditis. Front Biosci 2002; 7: d1423-38. http://amedeo.com/lit.php?id=12045009
39. Patel RC, Frishman WH. Cardiac involvement in HIV infection. Med Clin North Am 1996; 80: 1493-512. http://amedeo.com/lit.php?id=8941233
40. Paton P, Tabib A, Loire R, Tete R. Coronary artery lesions and human immunodeficiency virus infection. Res Virol 1993; 144: 225-31. http://amedeo.com/lit.php?id=8356344
41. Peter AA, Seecheran S. Images in cardiology: Multiple ventricular thrombus in HIV cardiomyopathy. Heart 2005; 91: 1248 http://amedeo.com/lit.php?id=16103578
42. Rangasetty UC, Rahman AM, Hussain N. Reversible right ventricular dysfunction in patients with HIV infection. South Med J 2006;99:274-8 http://amedeo.com/lit.php?id=16553101
43. Reuter H, Burgess LJ, Schneider J, et al. The role of histopathology in establishing the diagnosis of tuberculous pericardial effusions in the presence of HIV. Histopathology 2006; 48:295-302 http://amedeo.com/lit.php?id=16430476
44. Reuter H, Burgess LJ, Carstens ME, Doubell AF. Characterization of the immunological features of tuberculous pericardial effusions in HIV positive and HIV negative patients in contrast with non-tuberculous effusions. Tuberculosis 2006;86:125-33. http://amedeo.com/lit.php?id=16360340
45. Roy VP, Prabhakar S, Pulvirenti J, Mathew J. Frequency and factors associated with cardiomyopathy in patients with human immunodeficiency virus infection in an inner-city hospital. J Natl Med Assoc 1999; 91: 502-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10517069
46. Saporito F, Micari A, Raffa S, et al. Acute myocardial infarction and rescue percutaneous transluminal coronary angioplasty in a young HIV – infected patient. Int J Clin Pract 2005; 59: 376-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15857340
47. Silva-Cardoso J, Moura B, Martins L, et al. Pericardial involvement in human immunodeficiency virus infection. Chest 1999; 115: 418-22. http://amedeo.com/lit.php?id=10027441

48. Stocker DN, Meier PJ, Stoller R, Fattinger KE. „Buffalo hump“ in HIV-1 infection. Lancet 1998; 352: 320-1. http://amedeo.com/lit.php?id=9690434

49. Stotka JL, Good CB, Downer WR, et al. Pericardial effusion and tamponade due to Kaposi`s sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. Chest 1989; 95: 1359-61. http://amedeo.com/lit.php?id=2721281

50. Sullivan AK, Nelson MR. Marked hyperlipidaemia on ritonavir therapy. AIDS 1997; 11: 938-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9189227

51. Tayal SC, Ghosh SK, Reaich D. Asymptomatic HIV patient with cardiomyopathy and nephropathy: case report and literature review. J Infect 2001; 42: 288-90. http://amedeo.com/lit.php?id=11545577

52. Umeh OC, Currier JS. Lipids, metabolic syndrome, and risk factors for future cardiovascular disease among HIV-infected patients. Curr HIV/AIDS Rep 2005; 2:132-9. http://amedeo.com/lit.php?id=16091260

53. Wu TC, Pizzorno MC, Hayward GS, et al. In situ detection of human cytomegalovirus immediate-early gene transcripts within cardiac myocytes of patients with HIV-associated cardiomyopathy. AIDS 1992; 6: 777-85. http://amedeo.com/lit.php?id=1329847

27. HIV-assoziierter pulmonaler Hypertonus

Georg Friese und Ardeschir Ghofrani

Die pulmonale Hypertonie ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Ein Zusammenhang mit der HIV-Infektion ist gut dokumentiert (Mette 1992, Simonneau 2004), der Pathomechanismus jedoch noch unklar. Da die Prognose der HIV-Infektion quoad vitam durch HAART deutlich günstiger ist, ist die pulmonale Hypertonie für einzelne Patienten häufig lebenslimitierend (Nunes 2002).

Ätiologie, Pathogenese, Klassifikation

Der pulmonalen Hypertonie können eine glattmuskuläre Kontraktion (Vasokonstriktion), eine Abnahme der Gefäßelastizität durch strukturellen Wandumbau (Remodelling), eine Verlegung des Gefäßquerschnittes (Obliteration) sowie ein Gefäßverlust (Rarifikation) zu Grunde liegen. Bei allen Formen entwickeln sich neben funktionellen Veränderungen (reversible Vasokonstriktion) strukturelle Umbauprozesse (vaskuläres Remodelling), oft in Verbindung mit intravasaler Thrombosierung. Die Nachlasterhöhung des rechten Ventrikels hat eine Hypertrophie und/oder Dilatation zur Folge.

Gemäß der Klassifikation des *World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension* 1998 in Evian (Modifikation von Venedig 2003) wird die chronische pulmonale Hypertonie in fünf Gruppen unterteilt:

1.1 Primäre Pulmonale Hypertonie
   a) Sporadisch
   b) Familiär

1.2 in Verbindung mit
   a) Bindegewebskrankheiten
   b) Rechts-Links-Shuntvitien
   c) Porto-pulmonale Hypertonie
   d) **HIV-Infektion**
   e) Medikamente/Drogen
   f) Persistierende PAH beim Neugeborenen

Klinisch lassen sich drei Schweregrade der PAH unterscheiden:

Bei der **latenten** pulmonalen Hypertonie liegt der pulmonal-arterielle Mitteldruck (PAP) in Ruhe im Normbereich unter 21 mm Hg, erreicht aber unter Belastung Werte über 30 mm Hg. Klinisch imponiert Dyspnoe bei stärkerer Belastung.

Bei der **manifesten** pulmonalen Hypertonie beträgt der mittlere PAP bereits in Ruhe mehr als 25 mm Hg. Diese Patienten haben Dyspnoe bei leichter Belastung.

Bei der **schweren** pulmonalen Hypertonie ist das Herzminutenvolumen schon in Ruhe aufgrund der Nachlasterhöhung des rechten Herzens deutlich reduziert. Es steigt unter Belastung kaum an, die Patienten sind minimal belastbar.

Diagnostik

Einschwemmkatheter: Goldstandard in der Diagnostik der PAH ist der Rechtsherzkatheter, mit dem die wesentlichen Parameter der pulmonalen Hämodynamik erfasst werden. Als Kernparameter gilt der Lungengefäßwiderstand, der bereits bei normalen PAP erheblich von der Norm abweichen kann. Liegt eine manifeste pulmonale Hypertonie vor, sollte während der Rechtsherkatheteruntersuchung eine Reversibilitätsprüfung der Gefäßobstruktion mit Sauerstoffinsufflation sowie Vasodilatatoren gemacht werden, um so genannte „Responder“ zu identifizieren. Dies sind Patienten, deren PAP z. B. unter Stickstoffmonoxid-Inhalation um mehr als 30 % sinkt und deren Herzminutenvolumen sich gleichzeitig fast normalisiert.

EKG-Veränderungen: treten auf, wenn sich die Muskelmasse des rechten Ventrikels etwa verdoppelt hat. Typisch sind: eine Rechtsdrehung der Herzachse (Rechtstyp bzw. überdrehter Rechtstyp, QRS-Achse > + 110°), ein RS-ratio in V6 von < 1, ein SI QIII-Typ, ein SI/SII/SIII-Typ und ein P-pulmonale (nicht obligat).

Thoraxröntgenbild: Der Verdacht auf eine PAH erhärtet sich bei Aufweitung der rechten deszendierenden Pulmonalarterie über einen Durchmesser von 20 mm, einem Kalibersprung von zentralen Lappen- zu stark verengten Segmentarterien und der Rarifizierung der vaskulären Lungenperipherie. Ebenfalls verdächtig sind ein verbreiterter transversaler Herzdurchmesser sowie die Verlängerung der retrosternalen Kontaktfläche der Herzsilhouette im Seitbild.

Echokardiografie: Hiermit kann eine rechtsventrikuläre Dilatation erkannt und der systolische PAP abgeschätzt werden. Typisch sind rechtsventrikuläre Myokardhypertrophie, paradoxe Septumbewegungen, abnorme systolische Zeitintervalle und Pulmonalklappenbewegungsmuster sowie ein verändertes Strömungsprofil im Ausflußtrakt des rechten Ventrikels.

Ventilations-Perfusionsszintigrafie, Pulmonalisangiografie und CT: Sie dienen der Diagnosesicherung und evtl. der OP-Vorbereitung bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie, einer wichtigen Differentialdiagnose bei i.v. drogenabhängigen HIV-Patienten mit rezidivierenden Thromboembolien.

Therapie

Unspezifische Therapie

Eine Reihe sogenannter Basistherapien ist auf empirischer Basis etabliert:

Eine Volumenretention kann zu einer exzessiven Anhebung der rechtsventrikulären Vorlast führen (mit Leberstauung, Ödem- und Aszitesbildung). Sie ist nicht nur auf die chronische Rechtsherzbelastung, sondern auch auf eine Stimulation des Renin-Angiotensinsystems mit erhöhtem Aldosteronspiegel zurückzuführen. Somit hat sich eine Kombination eines Schleifendiuretikums wie Furosemid (z. B. Lasix® 20-80 mg/Tag) mit Aldosteronantagonisten (z. B. Aldactone® 50-200 mg/Tag) bewährt. Zu beachten sind allerdings die Risiken einer zu drastischen Entwässerung: der kritische Schwellenwert der rechtsventrikulären Vorlast (6-10 mm Hg) sollte nicht unterschritten werden.

Die Digitalisierung ist umstritten. Nach einer randomisierten Doppelblind-Studie verspricht sie beim chronischen Cor pulmonale nur dann Erfolg, wenn gleichzeitig die linksventrikuläre Funktion eingeschränkt ist. Berechtigt ist eine Digitalisierung (z. B. mit Novodigal®) bei tachykarden atrialen Rhythmusstörungen. Es ist zu beachten, dass Digitalis gerade im Zusammenhang mit einer arteriellen Hypoxämie eine gesteigerte arrhythmogene Potenz besitzt..

Die Antikoagulation mit Marcumar® (Ziel-INR 2,5) bzw. Heparin gilt dagegen als gesichertes Therapieprinzip bei der schweren chronischen PAH. Es wird so das Risiko einer Thrombosierung durch den veränderten Blutfluß in den verengten und deformierten Lungengefäßen reduziert. Zudem sinkt das Thromboserisiko, dass durch peripherven̈öse Stauung, Dilatation des rechten Ventrikels und durch die begrenzte körperliche Aktivität betsteht. Schließlich werden zirkulierende Thrombin- und Fibrinogenspaltprodukte reduziert, die als Wachstumsfaktoren am vaskulären „Remodeling“ beteiligt sein könnten.

HAART gehört beim HIV-assoziierten pulmonalen Hypertonus zur Basistherapie. Die PAH ist eine symptomatische Komplikation und ist unabhängig von CD4-Zellzahl und Viruslast eine eindeutige Behandlungsindikation. Es gibt Hinweise, dass sich die Prognose der HIV-assoziierten pulmonalen Hypertonie allein durch eine HAART (Zuber 2004), aber auch durch die Kombination aus HAART und dem Prostacyclin Epoprostenol dramatisch verbessert (Nunes 2002). Außerdem gilt es, den Immunstatus prophylaktisch zu stabilisieren, um systemische Infektionen und vor allem Pneumonien zu verhindern.

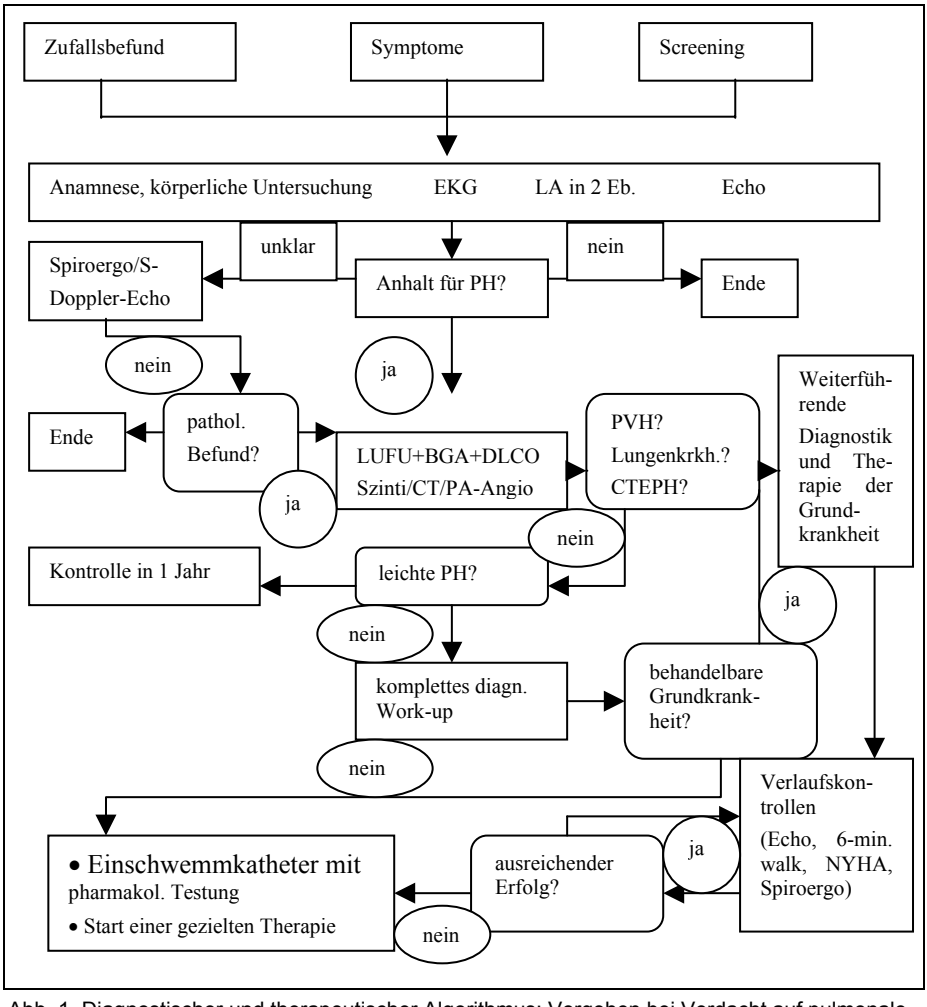


Abb. 1. Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus: Vorgehen bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie (modifiziert nach der Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie).

Spezifische medikamentöse Therapie

Die spezifische Therapie zielt auf die Senkung des PAP und damit die Reduktion der rechtsventrikulären Nachlast. Derzeit werden folgende Substanzen angewendet bzw. klinisch erprobt: Kalziumantagonisten, Prostanoide (intravenös, inhalativ, oral, subkutan), Endothelinrezeptorantagonisten (nicht-selektiv, selektiv) und Phosphodieseterase-5 Inhibitoren. Vermutet wird, dass zusätzlich zu dem akut muskelrelaxierenden Effekt einige Vasodilatatoren auch verzögert einsetzende antiproliferative Effekte haben.

Kalziumantagonisten: etwa 5-10% Responder. Meist eingesetzt werden Nifedipin (z. B. Adalat®) und Diltiazem (z. B. Dilzem®). Die Reponse sollte während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung pharmakologisch getestet werden. Wesentliche Nachteile sind mögliche Effekte auf die systemische Zirkulation (Hypotension) und ein Abfall des Herzzeitvolumens. Auch kann durch die unselektive Vasodilatation in der Lungenstrombahn der Gasaustausch reduziert werden (Zunahme von Ventilations-Perfusionsverteilungsstörungen). Zur chronischen Therapie werden Nifedipin Tagesdosen bis zu 250 mg und von Diltiazem bis zu 720 mg (jeweils über Tage und Wochen einschleichend) angewandt.

Prostazyklin intravenös: Bei PAH ist die endotheliale Prostazyklinsynthese im Lungengewebe deutlich vermindert (Christman 1992, Tuder 1999). Die Substitution durch synthetisches Prostazyklin ist daher nahe liegend. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit wird Iloprost (z. B. Ilomedin®) über kontinuierlich entweder über einen Dauerkatheter oder über einen implantierten Port infundiert. Iloprost wird nach Verträglichkeit einschleichend dosiert, in der Regel zwischen 0,5 und 2,0 ng Iloprost/kg KG/min. Die intravenöse Prostazyklingabe ist eine etablierte Langzeitbehandlung der schweren PAH (Barst 1996, Sitbon 2002). Nachteile sind die systemischen Nebenwirkungen (z. B. arterielle Hypotension, Orthostase, Hyperämie der Haut, Durchfall, Kiefer- und Kopfschmerzen), die Gefahr einer akuten Rechtsherzdekompensation im Falle von Funktionsstörungen des Applikationssystems sowie das Risiko einer Katheterinfektion und Tachyphylaxie (bei Langzeitanwendung). Bei HIV-assoziiertem PAH beschränken sich die Daten bislang auf kleinere, nicht-kontrollierte Studien, die jedoch eine Prognoseverbesserung suggerieren (Aguilar 2000, Cea-Calvo 2003).

Inhalative aerosolierte Prostanoide: Diese Therapie (z. B. Ventavis®) vermeidet viele Nachteile der Infusionstherapie: Durch die alveoläre Deposition wird eine intrapulmonal selektive Wirkung erzielt. Wiederholte Inhalationen des langwirksamen Prostazyklinanalogons Iloprost waren in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie an HIV-negativen Patienten effektiv und sicher (Olschewski 2002). In der Iloprost-Gruppe zeigte sich sowohl eine signifikante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (als Maßstab der Belastbarkeit) als auch der NYHA-Klasse. Die Wirksamkeit dieses Therapieansatzes konnte auch bei Patienten mit HIV-assoziierter PAH gezeigt werden (Ghofrani 2004). Nachteile sind die aufwendige Aerosoltechnologie, die relativ kurze Wirkdauer der einzelnen Gabe (60-90 min) und die daraus resultierende Notwendigkeit häufiger Inhalationen (6-9 x täglich) sowie die therapeutische Pause während der Nacht. Die Gesamttagesdosen betragen üblicherweise 25 bis 75 µg Iloprost, verteilt auf 6-9 Inhalationen. In Zulassungsstudien befindet sich derzeit mit Treprostinil ein weiteres inhalatives Prostanoid, das kürzere Inhalationsphasen hat und weniger Inhalationen pro Tag erfordert.

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten: Die Wirksamkeit ist durch mehrere Studien belegt. In einer Phase III-Studie bei Patienten mit PPH verbesserte der oral applizierbaren Endothelin-Antagonisten Bosentan (Tracleer®) sowohl Belastbarkeit als auch das komplikationsfreie Überleben (Rubin 2002). Die verwendeten Dosen variieren zwischen zweimal 62,5 und zweimal 125 mg/Tag einschleichend. Als wesentliche Nebenwirkung fand sich bei einigen Patienten eine kritische Leberwerterhöhung. Bei chronischer Hepatitis ist die Indikation zurückhaltend zu stellen. Aufgrund des gemeinsamen Stoffwechselwegs über das Cytochrom P450 CYP3A4

sollten außerdem Interaktionen mit HAART beachtet werden. Vor allem bei PIs empfiehlt es sich, die Plasmaspiegel zu messen. Bosentan ist zur Therapie der PAH in Europa unter strengen Auflagen zugelassen. Die Leberwerte müssen engmaschig kontrolliert werden, die Substanz kann zudem nur von Ärzten verschrieben werden, die vorher ihre Zulassung bei der Firma Actelion beantragt haben. Erste positive Erfahrungen mit der HIV-assoziierten PAH wurden in einer unkontrollierten Studie aus Frankreich gemacht (Sitbon 2004).

Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren: Zahlreiche Daten weisen auf eine starke, pulmonal vasodilatative Potenz des selektiven PDE-5-Inhibitors Sildenafil (Viagra®) hin. Klinische Studien unterstreichen die hervorragende Wirksamkeit und Verträglichkeit bei verschiedenen Formen der PAH (Ghofrani 2002, Schumacher 2001, Carlsen 2002). Sildenafil war in oralen Dosen von jeweils dreimal täglich 20, 40 und 80 mg signifikant wirksamer als Plazebo (primärer Endpunkt: Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke). Auch sekundäre Parameter wie die pulmonale Hämodynamik sowie Lebensqualität waren signifikant verbessert. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Therapie der PAH mit Sildenafil unter dem Präparatenamen Revatio® im Dezember 2005 in Europa zugelassen.

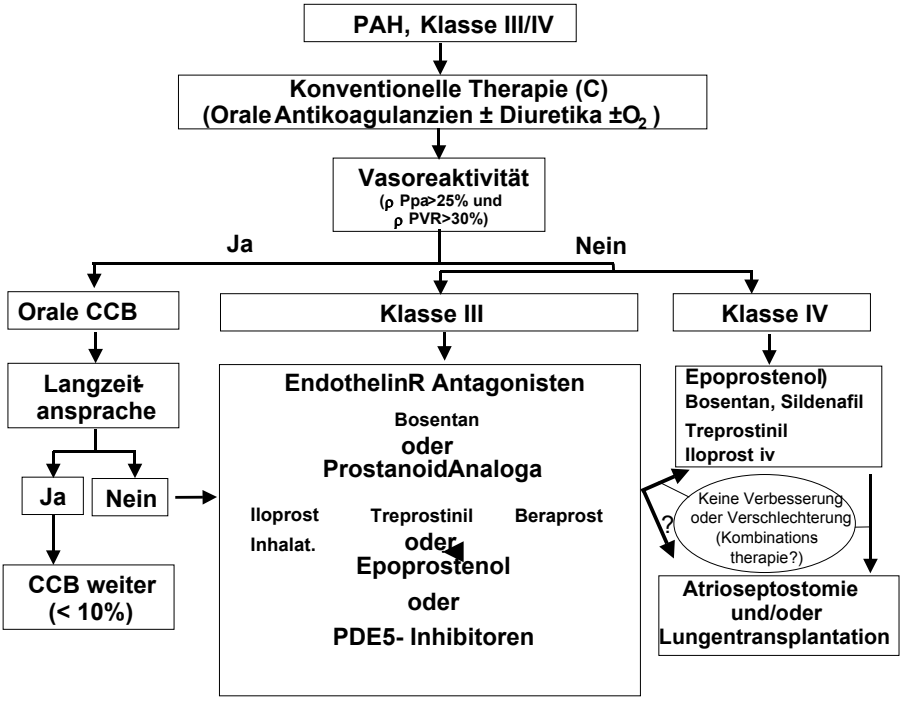


Abb. 2 Algorithmus der PAH-Behandlung abhängig vom Schweregrad und der Vasoreagibilität (modifiziert nach der Weltkonferenz zur Pulmonalen Hypertonie, Venedig 2003).Pulmonalarterieller Druck (Ppa), pulmonal-vaskulärer Widerstand (PVR), Kalziumkanalblocker (CCB), Phosphodiesterase 5 (PDE 5). NYHA-Klassen der Herzinsuffizienz (Klasse III und IV)

Fazit: Bei einer HIV-Infektion mit unklarer Belastungsdyspnoe sollte nach Ausschluss typischer Erkrankungen somit immer auch eine mögliche chronische PAH gedacht werden. Die Inzidenz bei HIV ist etwa 1.000 Mal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Die Verdachtsdiagnose kann mit nicht-invasiven Untersuchungen schnell erhärtet werden. Die korrekte Diagnose ist wichtig, weil sich die Behandlungsoptionen in den letzten Jahren deutlich erweitert haben. Die weitere Diagnostik und Therapie ist eine Aufgabe spezialisierter Zentren mit Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit PAH und HIV-Infektion.

Literatur und Internet-Adressen

1. Aguilar R, Farber H. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. Am.J.Respir.Crit Care Med. 2000; 162: 1846-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11069824
2. Barst R, Rubin L, Long W, McGoon M, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 296-302. http://amedeo.com/lit.php?id=8532025
3. Bower M, Fox P, Fife K, et al. Highly active anti-retroviral therapy (HAART) prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. AIDS 1999; 13:2105-11. http://amedeo.com/lit.php?id=10546864
4. Carlsen J, Kjeldsen K, Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension. AIDS 2002; 16:1568-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12131202
5. Cea-Calvo L, Escribano S, Tello de M, et al. [Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil]. Rev Esp Cardiol 2003; 56: 421-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12689580
6. Christman B, McPherson C, Newman J, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327: 70-5. http://amedeo.com/lit.php?id=1603138
7. Cooper, D. Immunological effects of antiretroviral therapy. Antivir Ther 1998; 3 (Suppl 4): 19-23. http://amedeo.com/lit.php?id=10723505
8. Ghofrani H, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med 2002; 136: 515-22. http://amedeo.com/lit.php?id=11926786
9. Ghofrani H, Friese G, Discher T, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. Eur Respir J 2004; 23: 321-6. http://amedeo.com/lit.php?id=14979511
10. McNaghten A,. Hanson D, Jones J, et al. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. AIDS 1999; 13: 1687-95. http://amedeo.com/lit.php?id=10509570
11. Mette, S, Palevsky H, Pietra G, et al. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1196-1200. http://amedeo.com/lit.php?id=1586065
12. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Declining mortality from HIV-associated pulmonary arterial hypertension with combined use of highly active antiretroviral therapy and long-term epoprostenol infusion. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: A 412.
13. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347: 322-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12151469
14. Opravil M, Pechere M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155: 990-5. http://amedeo.com/lit.php?id=9117037
15. Rubin L, Badesch D, Barst R, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346: 896-903. http://amedeo.com/lit.php?id=11907289
16. Schumacher Y, Zdebik A, Huonker M, et al. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. AIDS 2001; 15: 1747-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11546958
17. Simonneau, G, Galie N, L. Rubin J, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 5S-12S. http://amedeo.com/lit.php?id=15194173
18. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Intravenous infusion of epoprostenol in severe primary pulmonary hypertension (PPH): long-term survival and prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: A 517.
19. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary aterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 1212-7.
20. Tuder R,. Cool M, Geraci M, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1925-32. http://amedeo.com/lit.php?id=10351941
21. Zuber J, Calmy A, Evison J, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved haemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004, 38: 1178-85. http://amedeo.com/lit.php?id=15095226

28. HIV und Lungenerkrankungen

Sven Philip Aries, Bernhard Schaaf

Das Spektrum der Lungenerkrankungen bei HIV-Patienten umfasst HIV-typische Komplikationen wie Tuberkulose, bakterielle Pneumonien, Lymphome und den pulmonalen Hypertonus, darüber hinaus aber auch pulmonale Jedermann-Probleme wie akute Bronchitis, Asthma, COPD und Bronchialkarzinome (Tabelle 1). Klassische Erkrankungen wie die PCP sind infolge HAART und Prophylaxen seltener geworden – die pulmonal bedingte Mortalität ist daher dramatisch gefallen (Grubb 2006). Die banale Bronchitis ist zwar das häufigste pulmonale Problem, insbesondere bei fortgeschrittenem Immundefekt müssen jedoch viele Differentialdiagnosen bedacht werden. Anamnestische und klinische Hinweise sind oft wegweisend.

Tabelle 1: Pulmonale Komplikationen bei Patienten mit HIV-Infektion

Infektionen	Neoplasien	Andere
Pneumocystis jiroveci	Kaposi-Sarkom	Lymphozytäre interstitielle Pneumonie
Bakterien	Non-Hodgkin-Lymphom	Unspezifische interstitielle Pneumonie
S. pneumoniae	Hodgkin-Lymphom	Pulmonale Hypertonie
S. aureus	Bronchialkarzinom	COPD
H. influenzae		Bronchiale Hyperreagibilität
B. catarrhalis		
P. aeruginosa		**Komplikationen unter HAART**
Rhodococcus equi		Dyspnoe + Husten als Hypersensitivitätsreaktion (ABC)
Nocardia asteroides		Dyspnoe + Tachypnoe bei Lakatatazidose
Mykobakterien		Pneumonie unter T-20
M. tuberculosis		Infiltrate, Lymphknoten und/oder Fieber als Immunrekonstitutionssyndrom
Atypische Mykobakterien		
Andere		
Cytomegalovirus		
Aspergillus spp.		
Cryptococc. neoformans		
Histoplasma capsulatum		
Toxoplasma gondii		

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über die Differentialdiagnosen bei respiratorischen Beschwerden. Zur PCP, Mykobakteriosen, Aspergillose, CMV und pulmonalen Hypertonie finden sich in diesem Buch weiterführende Kapitel.

Anamnese

Die wichtigste Frage: Wie ist der Immunstatus? Die CD4-Zellzahl ist ein exzellenter Indikator des individuellen Risikos für opportunistische Infektionen (OIs). Wichtiger als der Nadir ist die aktuelle CD4-Zellzahl. OIs sind bei CD4-Zellen über 200/µl sehr unwahrscheinlich - zu erwarten sind hier eher die akute Bronchitis und

die bakterielle Pneumonie. Zu bedenken ist allerdings auch die Tuberkulose, da über die Hälfte der Tbc-Fälle oberhalb von 200 CD4-Zellen/µl auftreten (Lange 2004, Wood 2000). Unter 200 CD4-Zellen/µl ist die PCP *die* typische Komplikation, allerdings ist auch in diesem Stadium die bakterielle Pneumonie die insgesamt häufigste pulmonale Erkrankung. Pulmonale Kaposi-Sarkome und Toxoplasma gondii-Infektionen sind selten und werden meist unter 100 CD4-Zellen/µl diagnostiziert. Unter 50 CD4-Zellen/µl treten Infektionen mit endemischen Pilzen (Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis), nichtendemischen Pilzen (Aspergillus, Candida-Spezies), atypischen Mykobakterien und Viren (meist CMV) auf. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt ist die Lungenerkrankung häufig Manifestation einer systemischen Infektion. Ein rasches, invasives diagnostisches Vorgehen ist daher bei solchen Patienten ratsam.

Welche Vorerkrankungen bestehen? Wer einmal eine PCP hatte, hat ein höheres Risiko, wieder eine zu bekommen. Hyperlipidämie und Karotisstenose: KHK?

Welche Prophylaxe nimmt der Patient? Eine regelmäßige Cotrimoxazol-Einnahme macht eine PCP unwahrscheinlich. Möglicherweise wird auch das Risiko bakterieller Pneumonien reduziert (Beck 2001). Bei Pentamidin-Inhalation ist dagegen mit atypischen, oft apikal betonten Manifestationen einer PCP zu rechnen.

Wurde kürzlich mit einer HAART begonnen? Die HSR unter Abacavir manifestiert sich häufig mit Dyspnoe (13 %), Husten (27 %) und Pharyngitis (13 %) (Keiser 2003). Mitunter finden sich sogar pulmonale Infiltrate. T-20 scheint, zumindest unter Rauchern, das Risiko bakterieller Pneumonien zu erhöhen. Anderseits können eine unklare Dyspnoe und Tachypnoe ohne Infiltrate auch Ausdruck einer durch NRTIs verursachten Laktatazidose sein. Pulmonale Symptome und Fieber treten auch im Rahmen eines IRIS auf (siehe *AIDS-Kapitel*, Seite 429).

Ist der Patient Raucher? Rauchen begünstigt ein lokales Immundefizit im Kompartiment Lunge mit niedrigeren alveolären CD4-Zellzahlen, niedrigeren Zytokinspiegeln (Wewers 1998) und reduzierter Phagozytosefähigkeit (Elssner 2004). Sowohl die bakterielle Pneumonie und die PCP als auch Asthma, COPD und Lungenkarzinome sind bei HIV-infizierten Rauchern häufiger (Hirschtick 1996). Eine aktuelle Studie zeigt eine schlechtere Prognose unter HAART auch bei rauchenden Frauen (Feldman 2006). Die Motivation zur Nikotinkarenz ist daher in der HIV-Sprechstunde eine wichtige ärztliche Aufgabe. Durch Studien belegt und Erfolg versprechend sind die Teilnahme an Motivationsgruppen, Nikotinersatz und Buproprion, bei dem allerdings Interaktionen (Ritonavir!) zu beachten sind.

Woher kommt der Patient? Histoplasmose und Kokzidioidomykose sind in einigen Teilen der USA verbreiteter als die PCP, während sie hierzulande eine Rarität ist. In Südostasien sind Kryptokokken eine sehr häufige Infektion. Bei Migranten aus Afrika spielt die Tuberkulose eine größere Rolle.

Welcher HIV-Ansteckungsweg liegt vor? Konsumenten intravenöser Drogen haben häufiger eine bakterielle Pneumonie oder eine Tuberkulose (Hirschtick 1995). Pulmonale Kaposi-Sarkome finden sich fast ausschließlich bei MSM.

Wie sind die Beschwerden? Typischerweise haben PCP-Patienten Dyspnoe und einen nicht produktiven, trockenen Husten. Stark verfärbter Auswurf spricht eher für eine bakterielle Genese oder für Koinfektionen. Die bakterielle Pneumonie be-

ginnt typischerweise akut, während Patienten mit PCP im Mittel schon 28 Tage Symptome verspüren bevor ein Arzt aufgesucht wird (Kovasc 1984).

Wie sieht das Röntgen Bild aus? Siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Wie sieht das Röntgen-Bild aus?

Röntgen Thorax	Typische Differentialdiagnose
Unauffällig	PCP, Asthma, KS der großen Atemwege
Fokale Infiltrate	Bakterielle Pneumonie, Mykobakteriose, Lymphome, Pilze
Multifokale Infiltrate	bakterielle Pneumonie, Mykobakteriose, PCP, KS
Diffuse Infiltrate	PCP (zentral betont), CMV, KS, LIP, Herzinsuffizienz, Pilze
Miliares Bild	Mykobakteriose, Pilze
Pneumothorax	PCP
Kaverne	Mykobakteriose (CD4 > 200), Bakterieller Abszess (Staphylokokken, Pseudomonas)
Zyste	PCP, Pilze
Pleuraerguss	Bakterielle Pneumonie, Mykobakteriose, KS, Lymphom, Herzinsuffizienz
Bihiläre Lymphadenopathie	Mykobakteriose, KS, Sarkoidose

KS = Kaposi-Sarkom, PCP = Pneumocystis-Pneumonie

Pulmonale Komplikationen

Bakterielle Pneumonien

Bakterielle Pneumonien treten bei HIV-infizierten Patienten häufiger auf als bei HIV-negativen, führen durch Narbenbildung oft zu einer anhaltenden Einschränkung der Lungenfunktion (Alison 2000) und verschlechtern die Langzeitprognose (Osmond 1999). Die Häufigkeit steigt mit zunehmender Immunsuppression – mehr als eine bakterielle Pneumonie im Jahr gilt als AIDS-definierend. HAART reduziert die Erkrankungsraten deutlich (Jeffrey 2000). Klinisch und prognostisch unterscheiden sich bakterielle Pneumonien bei HIV-infizierten Patienten kaum von Infektionen bei Immunkompetenten. Ein symptomarmer Verlauf bei normaler Leukozytenzahl (Feldman 1999) kommt allerdings öfters vor.

Wichtig für die Risikostratifizierung der Patienten ist zusätzlich zu dem üblichen CRB-65 Score (Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, > 65 years, Lim 2003) die CD4-Zellzahl. Auch vermeintlich leicht erkrankte Patienten mit weniger als 100 CD4-Zellen/µl haben eine mehr als sechsfach erhöhte Mortalität und sollten stationär behandelt werden (Cordero 2000). Zu Erregern und Therapie siehe das *AIDS-Kapitel*, Seite 417.

Die Pneumokokkenimpfung wird von der STIKO empfohlen. Bei einer CD4-Zellzahl unter 200/µl ist ein Benefit jedoch nicht bewiesen. Aufgrund der häufigen bakteriellen Sekundärinfektionen ist auch die jährliche Influenzaimpfung ratsam.

Welche Diagnostik ist bei pulmonalen Infiltraten sinnvoll?

Die Intensität der Diagnostik richtet sich nach dem HIV-Stadium und dem erwarteten Erregerspektrum. Bei CD4-Zellen von mehr als 200/µl ist eine kalkulierte Antibiotikatherapie gerechtfertigt. Da die Bakteriämierate mit 25–60 % höher als

bei immunkompetenten Patienten liegt (Miller 1994), sollten bei stationär behandelten Patienten, vor Therapie zwei Blutkulturen und bei vorhandener Labor-Infrastruktur eine mikroskopische und kulturelle Sputumuntersuchung (evtl. inklusive Mykobakterien) durchgeführt werden.

Unterhalb von 200 CD4-Zellen/µl wird primär die bronchoskopische Diagnostik empfohlen (Dalhoff 2002). Die Trefferquote liegt bei HIV-Patienten mit Lungeninfiltraten bei 55-70 % und steigt auf 89-90 %, wenn alle Techniken einschließlich der transbronchialen Biopsie kombiniert werden (Cadranel 1995). Die Sensitivität der BAL liegt bei bakteriellen Pneumonien ohne Vorbehandlung bei 60–70 %, bei PCP bei 85-100 % (Baughman 1994). Bei Verdacht auf PCP wird die transbronchiale Biopsie nur empfohlen, wenn die Erstdiagnostik negativ blieb oder die Infektion unter Prophylaxe auftrat (Dalhoff 2002).

Bei klinischem Verdacht oder schwerer Pneumonie sollte ein Legionellen-Antigentest im Urin durchgeführt werden. Ebenso haben der Kryptokokken- und Histoplasma-Antigentest im Serum einen hohen positiv prädiktiven Wert (Saag 2000). Diagnostisch wegweisend ist häufig ein Thorax-CT (high resolution, HR-CT). Eine PCP lässt sich z. B. manchmal im HR-CT, nicht aber im konventionellen Röntgen darstellen. Offene und CT-gesteuerte transthorakale Lungenbiopsien sind nur selten notwendig.

Asthma bronchiale

Eigentlich sollte man denken, dass eine immunsupprimierende Erkrankung wie die HIV-Infektion vor Manifestationen überschießender Immunreaktion wie Allergie und Asthma schützt. Das Gegenteil ist der Fall: In einer Studie aus Kanada an HIV-infizierten Männern hatte über die Hälfte der Befragten innerhalb der letzten 12 Monate eine Episode mit Giemen erlitten - bei knapp der Hälfte ließ sich eine bronchiale Hyperreagibilität nachweisen, die besonders ausgeprägt unter Rauchern war (Poirer 2001). Mit der Krankheitsprogression kommt es vermutlich zu einer Imbalance von zu wenig „gutem“ Interferon und Interleukin-2 produzierenden Th1-Zellen und zu vielen „Allergie-vermittelnden“ TH2-Zellen mit einem erhöhten Gesamt-IgE. Bei unklarem Husten, Dyspnoe oder rezidivierenden Bronchitiden sollte daher an ein hyperreagibles Bronchialsystem oder Asthma gedacht werden.

Emphysem

Raucher mit HIV-Infektion entwickeln häufiger ein Lungenemphysem als Raucher ohne HIV-Infektion. Möglicherweise gibt es eine pathogenetische Synergie aus Rauchen, der pulmonalen Infiltration von zytotoxischen T-Zellen und HIV-infizierten Alveolarmakrophagen mit gesteigerter Proteasenaktivität (Diaz 2000, Yearsley 2005). Das Rauchen von Heroin oder Crack erhöht das Emphysem-Risiko durch Zerstörung oberflächlicher Epithel- und Schleimhautstrukturen. Darüber hinaus kann Crack zu ungewöhnlichen Manifestationen mit Pneumothorax oder alveolaren Infiltraten führen.

Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)

Die LIP ist eine bei Erwachsenen sehr seltene chronisch oder subakut verlaufende Pneumonie, die radiologisch der PCP ähnelt. Üblicherweise tritt diese Erkrankung

paraneoplastisch, parainfektiös bei HIV- oder EBV-Infektion oder seltener idiopathisch auf. Im Gegensatz zur PCP haben Patienten mit LIP meist über 200 CD4-Zellen/µl und normale LDH-Werte. Charakteristisch ist eine CD8-dominierte lymphozytäre Alveolitis ohne Erregernachweis. Die definitive Diagnose erfordert häufig eine offene Lungenbiopsie. Die LIP gilt als steroidsensibel. Welche Rolle HAART spielt ist unklar, zumal die LIP gelegentlich auch im Rahmen der Immunrekonstitution unter HAART beobachtet wurde.

Bronchialkarzinom

Zwei retrospektive Analysen ergaben auch in der HAART-Ära eine Bronchialkarzinom-Inzidenz, die um das Sechs- bis Achtfache gegenüber der rauchenden Normalbevölkerung erhöht ist (Hessol 2006). Da die meisten Bronchialkarzinome histologisch Adenokarzinome sind, wird diskutiert, ob die HIV-Infektion zu einer genetischen Instabilität führt (Bower 2003). HIV-Patienten mit Bronchialkarzinom sind jünger, die Erkrankung ist bei Präsentation oft weiter fortgeschritten, und der Verlauf ist aggressiver als bei HIV-negativen Patienten (White 1996, Karp 1993, Powles), siehe auch *Nicht-AIDS-definierende Malignome*, Seite 480.

Seltenere opportunistische Infektionen

Der CMV-Nachweis in der BAL führt oft zu Diskussionen um die klinische Relevanz. Die Seroprävalenz ist mit über 90 % hoch, und eine Kolonisation der Atemwege ist häufig. Eine klinisch manifeste CMV-Pneumonie macht nur etwa 3,5 % der Infiltrate bei AIDS-Patienten aus. In Autopsieserien wurden allerdings in bis zu 17 % pulmonale CMV-Infektionen nachgewiesen, so dass die Bedeutung des Erregers in Spätstadien möglicherweise unterschätzt wird (Afessa 1998, Waxman 1997). Die Unterscheidung von Kolonisation und Gewebsinvasion bei Nachweis von CMV oder Aspergillen in der BAL kann nur durch transbronchiale Biopsie gesichert werden. Bei CMV-Verdacht ist der CMV-Nachweis im Blut (PCR oder Antigen) sinnvoll, das Risiko einer Infektion steigt mit Höhe der Virämie (siehe Kapitel CMV-Retinitis). Zu invasiven pulmonalen Aspergillosen, die nur im Spätstadium und üblicherweise bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren wie Neutropenie oder Steroidtherapie (Mylonakis 1998) auftreten, siehe AIDS-Kapitel.

Literatur

1. Afessa B, Green W, Chiao J, et al. Pulmonary complications of HIV infection: autopsy findings.Chest. 1998;113:1225-1229. http://amedeo.com/lit.php?id=9596298
2. Baughman R, Dohn M, Frame P. The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. Am J Med 1994;97:515-522. http://amedeo.com/lit.php?id=7985710
3. Beck JM, Rosen MJ, Peavy H. Pulmonary Complications of HIV. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2120-2126. http://amedeo.com/lit.php?id=11739145
4. Bower M, Powles T, Nelson M, et al. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2003;17:371-375. http://amedeo.com/lit.php?id=12556691
5. Cadranel J, Gillet-Juvin K, Antoine M, et al. Site-directed bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in HIV-infected patients with pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1995, 152:1103-1106. http://amedeo.com/lit.php?id=7663791
6. Conley LJ, Bush TJ, Buchbinder SP, et al. The association between cigarette smoking and selected HIV-related medical conditions. AIDS 1996; 10:1121–1126. http://amedeo.com/lit.php?id=7651475
7. Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: validation of severity criteria. Am J Respir Crit Care Med 2000,162:2063-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11112115
8. Dalhoff K, Ewig S, Hoffken G, et al; German Pneumology Society. Recommendations for the diagnosis, therapy and prevention of pneumonia in the immunocompromised host. Pneumologie 2002, 56:807-831. http://amedeo.com/lit.php?id=12486620
9. Diaz P, King M, Pacht E, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. Ann Intern Med 2000;132:369–372. http://amedeo.com/lit.php?id=10691587
10. Elssner A, Carter J, Yunger T, Wewers M. HIV-1 infection does not impair human alveolar macrophage phagocytic function unless combined with cigarette smoking. Chest. 2004;125:1071-1076. http://amedeo.com/lit.php?id=15006971

11. Feldman C, Glatthaar M, Morar R, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia in HIV-seropositive and HIV-seronegative adults. Chest. 1999;116:107-14. http://amedeo.com/lit.php?id=10424512
12. Feldman JG, Minkoff H, Schneider MF et al. Association of cigarette smoking with hiv prognosis among women in the haart era: a report from the women's interagency HIV study. Am J Public Health 2006; 96: 1060–65. http://amedeo.com/lit.php?id=16670229
13. Grubb JR, Moorman AC, Baker RK, Masur H The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. AIDS 2006, 12;1095-1107. http://amedeo.com/lit.php?id=16691060
14. Hessol NA, Seaberg EC, Preston-Martin S et al. Cancer risk among participants in the women's interagency HIV study. J Acquir Immune Defic Syndr 2004, 36:978-85. http://amedeo.com/lit.php?id=15220706
15. Hirschtick R, Glassroth J, Jordan M, et al. Bacterial pneumonia in patients with HIV infection. NEJM 1995, 333:845–51. http://amedeo.com/lit.php?id=7651475
16. Karp J, Profeta G, Marantz P, et al. Lung cancer in patients with immunodeficiency syndrome. Chest 1993;103:410-413. http://amedeo.com/lit.php?id=8432128
17. Keiser P, Nassar N, Skiest D, et al. Comparison of symptoms of influenza A with abacavir-associated hypersensitivity reaction. Int J STD AIDS. 2003;14:478-481. http://amedeo.com/lit.php?id=12869229
18. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: A comparison between patients with the AIDS and patients with other immunodeficiencies. Ann Intern Med 1984;100:663-671. http://amedeo.com/lit.php?id=6231873
19. Lange C, Schaaf B, Dalhoff K. HIV and lung. Pneumologie. 2004;58:416-427. http://amedeo.com/lit.php?id=15216435
20. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003, 58:377-82. http://amedeo.com/lit.php?id=12728155
21. Miller R, Foley N, Kessel D, et al. Community acquired lobar pneumonia in patients with HIV infection and AIDS. Thorax 1994, 49:367-368. http://amedeo.com/lit.php?id=8202910
22. Morris A, Huang L, Bacchetti P, et al. Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in HIV-infected persons. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 612–616. http://amedeo.com/lit.php?id=10934095
23. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, et al. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. Chest 1998. 114:251-262. http://amedeo.com/lit.php?id=9674477
24. Osmond D, Chin D, Glassroth J, et al. Impact of bacterial pneumonia and Pneumocystis carinii pneumonia on human immunodeficiency virus disease progression. Clin Infect Dis 1999;29:536–543. http://amedeo.com/lit.php?id=10530443
25. Poirier C, Inhaber N, Lalonde R, et al. Prevalence of Bronchial Hyperresponsiveness Among HIV-Infected Men. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 542–545. http://amedeo.com/lit.php?id=11520712
26. Powles T, Thirwell C, Newsom-Davis T, et al. HIV adversely influence the outcome in advanced non-small-cell lung cancer in the era of HAART? Br J Cancer 2003; 89:457-459. http://amedeo.com/lit.php?id=12888811
27. Saag M, Graybill R, Larsen R, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis 2000, 30:710-718. http://amedeo.com/lit.php?id=10770733
28. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS 2005;19:399-406. http://amedeo.com/lit.php?id=15750393
29. Sullivan J, Moore R, Keruly J, et al. Effect of Antiretroviral Therapy on the Incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 64–67. http://amedeo.com/lit.php?id=10903221
30. van der Kuyl AC, Polstra AM, van den Burg R, Jan Weverling G, Goudsmit J, Cornelissen M. Cytomegalovirus and human herpesvirus 8 DNA detection in peripheral blood monocytic cells of AIDS patients: correlations with the presence of Kaposi's sarcoma and CMV disease. J Med Virol 2005, 76:541-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15977227
31. Waxman A, Goldie S, Brett-Smith H, et al. Cytomegalovirus as a primary pulmonary pathogen in AIDS. Chest. 1997;111:128-134. http://amedeo.com/lit.php?id=8996006
32. Wewers M, Diaz P, Wewers M, et al. Cigarette Smoking in HIV Infection Induces a Suppressive Inflammatory Environment in the Lung. Am J Respir Crit Care Med 1998, 158:1543–49. http://amedeo.com/lit.php?id=9817706
33. White DA. Pulmonary complications of HIV-associated malignancies. Clin Chest Med 1996,17:755-61. http://amedeo.com/lit.php?id=9016376
34. Wood R, Maartens G, Lombard C. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 23:75-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10708059
35. Yearsley MM, Diaz PT, Knoell D, Nuovo GJ. Correlation of HIV-1 detection and histology in AIDS-associated emphysema. Diagn Mol Pathol. 2005;14:48-52. http://amedeo.com/lit.php?id=15714064

29. HIV-assoziierte Thrombozytopenie

Heinz-August Horst

Die Thrombozytopenie ist eine der häufigsten hämatologischen Komplikationen der HIV-Infektion. Die Häufigkeit nimmt ohne antiretrovirale Therapie mit der Dauer der Infektion deutlich zu (Heyward 1988), und es wurden kumulative Inzidenzen über 10 Jahre von bis zu 45 % beschrieben (Eyster 1993). Die Thrombozytopenien sind zumeist mild – Werte unter 30.000/µl wurden nur bei 6-24 % der HIV-assoziierten Thrombozytopenien beobachtet (Finazzi 1990, Mientjes 1992).

Die HIV-assoziierte Thrombozytopenie entsteht vor allem durch zwei Mechanismen: Erstens einem vermehrten, immunologisch bedingten Abbau der Thrombozyten, wie er auch bei der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) vorkommt, und zweitens einer verminderten Thrombozytenproduktion durch die Megakaryozyten. In frühen Infektionsstadien scheint vor allem der gesteigerte Thrombozytenabbau die Thrombozytopenie zu verursachen, bei fortgeschrittener HIV-Infektion ist es eine Kombination aus beiden Mechanismen (Najean 1994).

Klinik

Bei den meisten Patienten mit HIV-assoziierter Thrombozytopenie treten allenfalls leichte Schleimhautblutungen wie Petechien, Ekchymosen, Gingivablutungen oder Epistaxis auf. Ernste gastrointestinale oder intrazerebrale Blutungen sind selten und werden nur bei Thrombozytenwerten unter 30.000/µl beobachtet. Im Gegensatz zu Patienten mit einer ITP haben Patienten mit HIV-assoziierter Thrombozytopenie oft eine mäßige Splenomegalie und vergrößerte Lymphknoten. Spontane Remissionen wurden in 10-20 % und vor allem bei leichten Fällen beschrieben (Walsh 1985, Abrams 1986).

Diagnose

Die HIV-assoziierte Thrombozytopenie ist durch eine wiederholt bestätigte isolierte Thrombozytopenie mit Werten von unter 150.000 Thrombozyten/µl gekennzeichnet. Die Thrombozyten weisen oftmals eine erhöhte Größenvarianz auf. Im Knochenmark ist die Häufigkeit der Megakaryozyten normal bis gesteigert.

Differentialdiagnostisch ist eine EDTA-induzierte Pseudo-Thrombozytopenie ebenso auszuschließen wie eine durch myelotoxische Medikamente, Drogen, CMV oder atypische Mykobakterien (MAC) ausgelöste Knochenmarkschädigung. In Einzelfällen treten Thrombozytopenien auch unter einer antiretroviralen Therapie auf (Lebensztejn 2002, Camino 2003). Wichtig ist zudem die Abgrenzung gegenüber der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) und dem hämolytisch-urämischen Syndrom (HUS), zwei ebenfalls bei HIV vermehrt auftretenden, lebensbedrohlichen Erkrankungen, die mit einer nicht-immunologisch bedingten peripheren Thrombozytendestruktion einhergehen. Auch bei Leberinsuffizienz (chronische Hepatitis C!) sind die Thrombozyten häufig erniedrigt.

Tabelle 1: Ursachen einer Thrombozytopenie außer HIV

- Pseudo-Thrombozytopenie
- Toxische Knochenmarkschädigung durch Medikamente (z. B. TMP-SMX, Rifampicin, Ethambutol), Drogen, Strahlung
- Infektionen wie HCV, H. pylori, CMV, MAC
- Malignome wie chronische lymphatische Leukämie, hochmaligne Lymphome
- Immunologisch: Lupus erythematodes, Immunthyreoiditis, Evans-Syndrom, Heparin
- Weitere Ursachen: HUS, TTP, Hypersplenismus

Therapie

Die Therapie basiert auf zwei Prinzipien: antiretrovirale Therapie und – bei schweren Formen – eine Behandlung in Anlehnung an die Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (George 1996) u. a. mit Glukokortikoiden, Immunglobulinen, anti-(Rh)D, Danazol, Azathioprin und/oder Interferon-α. Auch eine Splenektomie kann indiziert sein.

HAART: führt bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb von drei Monaten zu einer signifikanten Erholung der Thrombozytenzahl (Arranz Caso 1999, Servais 2001). Der Effekt ist unabhängig von den verwendeten Substanzen und der Höhe der Thrombozyten bei Therapiebeginn (Arranz Caso 1999).

Tabelle 2: Therapie der der HIV-assoziierten Thrombozytopenie

Klinische Situation	Therapie
Asymptomatisch und Thrombozyten >30.000/µl	HAART
Thrombozyten <30.000/µl	HAART plus
oder	**Erstlinientherapie:** Kortikosteroide
Thrombozyten <50.000/µl und deutliche Schleimhautblutungen	**Folgetherapie(n)*:** Immunglobuline Anti-(Rh)D, Splenektomie, Rituximab, Azathioprin
Bedrohliche Blutungen	Thrombozytentransfusion und Kortikosteroide evtl. zusätzlich Immunglobuline

* Die Folgetherapie bei Versagen von Kortikosteroide wird durch die Erfahrung des Behandlers geprägt, da nur spärliche Daten prospektiver randomisierter Studie vorliegen (Vesely 2004).

Eine über HAART hinausgehende Therapie ist indiziert bei unter 30.000 Thrombozyten/µl sowie bei unter 50.000 Thrombozyten/µl und gleichzeitigen ausgeprägten Schleimhautblutungen oder Risikofaktoren wie arteriellem Hypertonus oder peptischen Ulzera (George 1996).

Kortikosteroide: sind der Standard in der Initialtherapie der HIV-assoziierten Thrombozytopenie. Unter 0,5-1,0 mg/kg Prednisolon oder Prednison wird in 60-90 % ein wesentlicher Thrombozytenanstieg erreicht (Gottlieb 1983, Abrams 1986). Nach einem Ansprechen, das innerhalb weniger Tage zu erwarten ist, sollte die Dosis über Wochen in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl, die möglichst über 60.000/µl liegen sollte, ausgeschlichen werden. Bei lebensbedrohlichen Blu-

tungen empfehlen wir höhere Dosen (1g Methylprednisolon/Tag für 3 Tage mit anschließender stufenweiser Dosisreduktion). Eine Alternative zu der oftmals recht langen Predniso(lo)n-Therapie, die insbesondere bei schlechtem Immunstatus zu Komplikationen führen kann, ist möglicherweise die kurzfristige Gabe von hochdosiertem Dexamethason. Nach einer viertägigen Behandlung mit 40 mg Dexamethason/die ließ sich bei nicht HIV-infizierten Patienten mit Thrombozytopenie in 85 % ein Ansprechen erreichen. Lediglich 50 % hatten innerhalb von 6 Monaten ein Rezidiv der Thrombozytopenie, das eine längere Steroidgabe oder eine andere Therapie erforderte (Cheng 2003).

Polyvalente Immunglobuline: werden in einer Dosis von 0,4 g/kg für 5 Tage eingesetzt bei fehlendem Ansprechen auf Kortikosteroide, Kontraindikationen für Kortikosteroide oder bei bedrohlichen Blutungen. Die Ansprechrate liegt bei etwa 80 %. Ohne Erhaltungstherapie fallen die Thrombozyten jedoch zumeist nach wenigen Wochen wieder ab und erreichen nach etwa einem Monat das Ausgangsniveau vor Behandlung (Bussel 1986).

Anti-(Rh)D: Die intravenöse Gabe von anti-(Rh)D stellt eine interessante neue Behandlungsmöglichkeit der HIV-assoziierten Thrombozytopenie dar. Der Wirkmechanismus basiert wie bei der Gabe von polyvalenten Immunglobulinen auf einer Blockade der Fc-Rezeptoren von Makrophagen u. a. in der Milz. Hierdurch wird der Abbau der mit Autoantikörpern beladenen Thrombozyten vermindert. Mit einer Ansprechrate von 64 % war die Wirksamkeit von anti-(Rh)D im Vergleich zu Immunglobulinen sowohl hinsichtlich Höhe als auch Dauer des Plättchenanstiegs signifikant besser (Scaradavou 1997). Das Präparat WinRho anti-(Rh)D (Cangene Corporation) muss über die internationale Apotheke angefordert werden. Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 50-75 µg/kg Körpergewicht als 5 minütige Kurzinfusion. Zu berücksichtigen ist, dass eine Wirkung nur bei Rh^+-positiven Patienten zu erwarten ist. Patienten nach Splenektomie zeigen kein oder nur minimales Ansprechen. Die wesentliche Nebenwirkung ist ein hämolytischer Hb-Abfall, der jedoch im Mittel weniger als 1 g/dl beträgt (Scaradavou 1997). Bei bereits bestehender Hämolyse (Evans-Syndrom) darf kein anti-(Rh)D eingesetzt werden.

Splenektomie: ist effektiv, auch nach Versagen einer Kortikosteroid- und Immunglobulin-Therapie. Die Thrombozytenzahl steigt in der Regel innerhalb der ersten postoperativen Woche an, meist werden Normwerte über 150.000 Thrombozyten/µl erreicht (Ravikumar 1989). Die durch eine Splenektomie befürchtete zusätzliche Schwächung des Immunsystems konnte in einer Langzeitbeobachtung nicht nachgewiesen werden (Oksenhendler 1993). Zur Prophylaxe lebensbedrohlicher bakterieller Infekte wird eine Vakzinierung gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae und Meningokokken spätestens zwei Wochen vor Splenektomie empfohlen (George 1996). Das Impfansprechen ist jedoch bei CD4-Zellzahlen unterhalb von 400/µl unsicher (Greub 1996). Eine Splenektomie sollte daher nur in Einzelfällen bei therapieresistenter schwerer Thrombozytopenie und nach einer Beobachtungszeit von möglichst nicht weniger als 3 bis 6 Monaten erfolgen.

Rituximab: auch der CD20-Antikörper Rituximab wurde erfolgreich bei der HIV-assoziierten Thrombozytopenie eingesetzt (Ahmad 2004). Insbesondere bei niedriger CD4-Zellzahl (<100/µl) sollte Rituximab nur nach sorgfältiger Abwägung ein-

gesetzt werden, da es möglicherweise zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führt. In zwei Fällen wurden – bei HIV-negativen Patienten – fatal verlaufende progressive multifokale Leukenzephalopathien (PML) beobachtet.

Interferon-α: Die Wirksamkeit von Interferon-α gegenüber Plazebo (Dosis 3 Mio IE 3 x/Woche) konnte in einer kleinen randomisierten Doppelblind-Studie an 15 Patienten mit HIV-assoziierter Thrombozytopenie nachgewiesen werden (Marroni 1994). Ein signifikanter Anstieg wurde nach drei Wochen beobachtet. Die Thrombozytenwerte fielen allerdings nach Therapieende wieder auf die Ausgangswerte ab. Nebenwirkungen sind grippeähnliche Symptome und – seltener – Zytopenien.

Thrombozytensubstitution: Da ein wesentlicher Mechanismus der HIV-assoziierten Thrombozytopenie der vermehrte Thrombozytenabbau ist, besteht die Indikation für eine Thrombozytensubstitution nur in Ausnahmesituationen wie einer lebensbedrohlichen Blutung. Gleichzeitig werden Kortikosteroiden und/oder Immunglobulinen gegeben. Substituiert werden sollte auch vor geplanter Splenektomie, wenn die Thrombozytenwerte trotz adäquater Therapie unter 10.000/µl liegen.

Zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten: Es wurde über eine Vielzahl weiterer Behandlungen der HIV-assoziierten Thrombozytopenie u. a. mit Danazol und Azathioprin berichtet (Glatt 1995). Die Fallzahlen sind jedoch zumeist klein und der Effekt nicht gesichert. Eine interessante neue Behandlungsmöglichkeit könnten zukünftig Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten darstellen. Kürzlich wurden erste Phase I/II-Studien an HIV-negativen Patienten vorgestellt, in denen die Mehrzahl der Patienten auf das Peptid AMG 531 (Amgen) bzw. das „Small-Molecule“ Eltrombopag (GlaxoSmithKline) einen guten Anstieg der Thrombozytenzahl erreichte (Bussel 2006).

Literatur

1. Abrams DI, Kiprov D, Goedert JJ, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type III and development of the AIDS in homosexual men presenting with immune thrombocytopenia. Ann Intern Med 1986; 104: 47-50. http://amedeo.com/lit.php?id=3000249
2. Ahmad HN, Ball C, Height SE, Rees DC. Rituximab in chronic, recurrent HIV-associated immune thrombocytopenia. Br J Heamatol 2004; 127: 607-608.
3. Arranz Caso JA, Sanchez Mingo C, Garcia Tena J. Effect of highly active antiretroviral therapy HAART on thrombocytopenia in patients with HIV infection. N Engl J Med 1999; 341: 1239-40.
4. Bussel JB, Haimi JS, Cunningham-Rundles C. IVIG treatment of HIV related ITP. Blood 1986; 68 (Suppl. 1): 122a (abstract no 368).
5. Bussel JB, Cheng G, Saleh M, et al. Analysis of bleeding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of eltrombopag, an oral platelet growth factor. Blood 2006; 108: 144a Abstract 475.
6. Bussel JB, Kuter DJ, George JN et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. N Engl J Med 2006; 355: 1672-1681. http://amedeo.com/lit.php?id=17050891
7. Camino N, Núñez M, Blanco F, González-Requena D, González-Lahoz J, Soriano V. Indinavir-induced thrombocytopenia. AIDS Patient Care STD 2003; 17: 103-104.
8. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. N Engl J Med 2003; 349: 831-6. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12944568
9. Eyster ME, Rabkin CS, Hilgartner MW, et al. HIV-related conditions in children and adults with hemophilia: rates, relationship to CD4 counts, and predictive value. Blood 1993; 81: 828-834. http://amedeo.com/lit.php?id=8427974
10. Finazzi G, Mannucci PM, Lazzarin A, et al. Low incidence of bleeding from HIV-related thrombocytopenia in drug addicts and hemophiliacs: implications for therapeutic strategies. Eur J Haematol 1990; 45: 82-85. http://amedeo.com/lit.php?id=2209823
11. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996; 88: 3-40. Full-text: http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/88/1/3
12. Glatt AE and Anand A. Thrombocytopenia in patients infected with HIV: Treatment Update. Clin Infect Dis 1995; 21: 415-23. http://amedeo.com/lit.php?id=8562753
13. Gottlieb MS, Groopman JE, Weinstein WM, Fahey JL, Detels R: The acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1983; 99: 208-20. http://amedeo.com/lit.php?id=6309051
14. Greub G, Erard P, von Overbeck J. HIV infection and splenectomy: 3 cases and literature review. Schweiz Med Wochenschr 1996; 126: 1524-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=8927955
15. Heyward WL, Curran JW: The epidemiology of AIDS in the US. Sci Am 1988; 259: 72-81.
16. Lebensztejn DM, Kaczmarski M. Lamivudine-associated thrombocytopenia. AJG 2002; 97: 2687-2688.

17. Marroni M, Gresele P, Landonio G, et al. Interferon-a is effective in the treatment of HIV-1-related, severe, zidovudine-resistant thrombocytopenia. A prospective placebo-controlled double-blind trial. Ann Intern Med 1994; 121: 423-429. http://amedeo.com/lit.php?id=8053616

18. Mientjes GH, van Ameijden EJ, Mulder JW, van den Hoek JA, Coutinho RA, von dem Borne AE. Prevalence of thrombocytopenia in HIV-infected and non-HIV infected drug users and homosexual men. Br J Heamatol 1992; 82: 615-619. http://amedeo.com/lit.php?id=1486043

19. Najean Y, Rain JD. The mechanism of thrombocytopenia in patients with HIV. J Lab Clin Med 1994; 123: 415-420. http://amedeo.com/lit.php?id=8133154

20. Oksenhendler E, Bierling P, Chevret S. Splenectomy is safe and effective in human immunodeficiency virus-related immune thrombocytopenia. Blood 1993; 82: 29-32.

21. Ravikumar TS, Allen JD, Bothe A Jr, Steele G Jr. Splenectomy. The treatment of choice for HIV-related immune thrombocytopenia? Arch Surg 1989; 124: 625-628. http://amedeo.com/lit.php?id=2785377

22. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. Blood 1997; 89: 2689-700. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=9108386

23. Servais J, Nkoghe D, Schmit J-C, et al. HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. J AIDS 2001; 28: 221-225. http://amedeo.com/lit.php?id=11694827

24. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy. Ann Intern Med 2004;140:112-120.

25. Walsh C, Krigel R, Lennette F, Karpatkin S. Thrombocytopenia in homosexual patients. Prognosis, response to therapy, and prevalence of antibody to the retrovirus associated with AIDS. Ann Intern Med 1985; 103; 542-545. http://amedeo.com/lit.php?id=2994531

30. HIV-Enzephalopathie und HIV-assoziierte Myelopathie

Christian Eggers und Thorsten Rosenkranz

HIV-Enzephalopathie

Die HIV-Enzephalopathie (HIVE) beruht auf einer Infektion des ZNS mit HIV. Unbehandelt erkranken 15-20 % der Patienten an der HIVE. Mit HIVE oft synonym verwendete Begriffe sind: AIDS-Demenz-Komplex, HIV-Demenz und HIV-assoziierter kognitiv-motorischer Komplex (engl. meist HIV dementia). Die HIVE tritt überwiegend bei schwerer Immunsuppression (CD4-Zellen unter 200/µl) auf.

Mit HAART ist auch die HIVE-Inzidenz zurückgegangen, jedoch geringer als die Inzidenz anderer AIDS-Manifestationen (Dore 1999). Risikofaktoren sind Koinfektion mit HCV, Drogenabusus und höheres Alter.

Durch den Nachweis von ß-Amyloid-Plaques im Gehirn und von erhöhten Liquorkonzentrationen des ß-Amyloid und des Proteins tau ergibt sich eine pathogenetische Parallele zum M. Alzheimer. Bei der HIVE repliziert HIV auf hohem Niveau in Makrophagen und Mikrogliazellen des Hirnparenchyms. Neurone sind nicht sicher infiziert, jedoch kommt es über immunpathologische Mechanismen zur Funktions- und strukturellen Störung dieser Zellen. Das ZNS ist bei der HIVE bezüglich Virusreplikation und viraler Quasispezies ein vom hämatolymphatischen System partiell unabhängiges Kompartiment (Eggers 2003). Die Viruslast in Parenchym und Liquor ist gegenüber Nicht-Dementen erhöht, allerdings ist diese Korrelation bei antiretroviral behandelten Patienten geringer ausgeprägt. In der HAART-Ära hat sich das Bild der HIVE gewandelt (Brew 2004). Sie tritt nun in früheren HIV-Stadien, bei höheren CD4-Zellzahlen und bei bezüglich der Plasma-Viruslast gut supprimierten Patienten auf. Die Ursache hierfür ist unklar. Diskutiert wird eine anhaltende aber nur geringgradige Virusreplikation im ZNS bzw. eine von der Virusreplikation unabhängige immunpathologische Reaktion im ZNS.

Klinik

Tabelle 1: Symptome der HIV-Enzephalopathie (eigen- und fremdanamnestisch)

Kognition	Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Verlangsamung aller gedanklichen Leistungen (Auffassung, Verarbeitung)
Emotional	Verlust von Antrieb und Initiative, sozialer Rückzug mit Verlust sozialer Kompetenz (Umgang mit Geld, Kontakt mit Behörden), Depressivität, verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit
Motorik	Verlangsamung und Störung der Feinmotorik (z.B. Tippen auf Rechnertastatur, Knöpfe schließen), Gangstörung
Vegetativ	Miktionsstörung (imperativer Harndrang, Dranginkontinenz), verminderte Libido, erektile Impotenz

Die HIVE wird zu den subkortikalen Demenzen gerechnet. Sie entwickelt sich über Wochen und Monate. Eine schnellere Entwicklung muss an andere Ursachen denken lassen. Ist der Patient durch Fieber, Müdigkeit, Sedierung oder eine akute Erkrankung in einem reduzierten Allgemein- bzw. Bewusstseinszustand, darf die Dia-

gnose nur nach einer Verlaufsuntersuchung unter gebesserten Bedingungen gestellt werden.

Die Symptome werden von Angehörigen manchmal eher bemerkt als vom Betroffenen selbst. Daher ist eine Fremdanamnese unerlässlich. Charakteristische Klagen sind Verlangsamung, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen sowie Antriebsstörung, milde depressive Symptome und affektive Verflachung. Zu typischen Symptomen und Befunden siehe Tabellen 1 und 2.

Tabelle 2: Befunde bei der HIV-Enzephalopathie

Neurologischer Befund	frühe Stadien: Gangunsicherheit, Verlangsamung schneller alternierender Bewegungen, Hypomimie, gelegentlich kleinschrittiger Gang und Tremor
	Später Steigerung der Muskeleigenreflexe mit positivem Babinski, Verlangsamung der Blicksakkaden, positiver Palmomental-, Greif- und Glabellareflex, Sphinkterstörung, gelegentlich begleitende Polyneuropathie
	Im Endstadium spastische Tetraplegie und Inkontinenz
Neuropsychologischer Befund	Psychomotorische Verlangsamung (z.B. Monate rückwärts aufsagen), Abnahme von Merkfähigkeit (Erinnern genannter Gegenstände, Ziffernspanne) und mentaler Flexibilität (rückwärts buchstabieren)
Psychopathologischer Befund	In frühen Stadien verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit, Persönlichkeitsverflachung, Aspontaneität, Ablenkbarkeit
	Später zusätzlich Zeitgitterstörung, schließlich Desorientiertheit zu Zeit, Ort und Situation. Schließlich Mutismus

Eine eindeutige Vigilanzstörung, Herd- bzw. Seitenzeichen (z. B. Hemiparese, Aphasie) oder Meningismus gehören ebenso wenig zum Bild der HIVE wie psychotische Symptome ohne begleitende kognitiv-motorische Störung. Die Koinzidenz von HIVE und Psychose ist gering. Auch fokale und generalisierte epileptische Anfälle sind selten. Der Schweregrad kann klinisch-funktionell nach der Memorial-Sloan-Kettering-Skala (Price 1988) eingeteilt werden:

Stadium 0:	(normal) Normale kognitive und motorische Leistungen
Stadium 0,5:	(unklar/subklinisch) Keine Beeinträchtigung der Arbeit oder täglicher Verrichtungen. Gang normal. Evtl. gering verlangsamte Okulo-/Extremitätenmotorik
Stadium 1:	(leicht) Kann alle außer den anspruchsvollen Tätigkeiten bei der Arbeit und im täglichen Leben leisten. Eindeutige Hinweise auf kognitive oder motorische Störungen. Gang ohne Hilfe möglich
Stadium 2:	(mittelgradig) Nicht mehr arbeitsfähig. Kann nur einfachere Tätigkeiten des täglichen Lebens leisten. Gangstörung, evtl. Gehhilfe notwendig
Stadium 3:	(schwer) Ausgeprägte kognitive Störung (kann auch für die eigene Person relevanten neuen Informationen nicht mehr folgen, komplexe Unterhaltung nicht möglich, erhebliche psychomotorische Verlangsamung) oder ausgeprägte motorische Störung (Gang nur noch mit z. B. Rollator, relevante Verlangsamung und Ungeschicklichkeit der Armmotorik)
Stadium 4:	(Endzustand) Nahezu oder komplett mutistisch. Stark beinbetonte spastische Tetraparese bis –plegie. Harn- und Stuhlinkontinenz. Ausdrücken und Verstehen nur noch einfachster Inhalte

Diagnostik

Die Diagnose HIVE wird aus der Zusammenschau klinischer und diagnostischer Befunde gestellt. Kein Zusatzbefund für sich allein belegt die Diagnose HIVE. Die Diagnose bedarf immer des Ausschlusses anderer Erkrankungen (Tabelle 3).

Klinisch bestehen neben den kognitiven und psychopathologischen Störungen immer auch motorische Auffälligkeiten, die allerdings diskret sein können (Tabelle 2). Die kognitive Störung kann mit der internationalen HIV-Demenz-Skala (Sacktor 2005) als einfachem Bedside-Test gut erfasst und quantifiziert werden.

Die wichtigste Aufgabe der Zusatzdiagnostik ist der Ausschluss von Differentialdiagnosen. Methode der Wahl ist das MRT. Oft finden sich hier flächige, diffuse und relativ symmetrische Hyperintensitäten der weißen Substanz im Sinne einer Leukenzephalopathie und eine globale Hirnatrophie. Diese Befunde sind aber weder spezifisch noch sehr sensitiv für die HIVE. Im Unterschied zur PML sind die sog. U-Fasern meist nicht beteiligt, d.h. die Marklagerveränderungen reichen nicht bis ans Rindenband heran. Deutlich asymmetrische Hyperintensitäten, Ödem, Raumforderung und Kontrastmittel-Aufnahme passen nicht zur HIVE.

Im Liquor ist die Zellzahl meist normal bis eher niedrig. Sie kann aber bei Patienten, die unter einer mindestens partiell wirksamen HAART stehen, auch leicht erhöht sein, was dann einen entzündlichen Charakter der HIVE evtl. im Rahmen eines Immunrekonstitutionsphänomens nahelegt. Gesamteiweiß und Albumin-Quotient können gering erhöht sein (Schrankenstörung). Oligoklonale Banden und ein erhöhter IgG-Quotient als Ausdruck einer autochthonen IgG-Produktion im ZNS sind nicht spezifisch, sondern finden sich häufig schon im asymptomatischen Stadium der HIV-Infektion. Die HIV-Viruslast im Liquor ist statistisch bei der HIVE erhöht, jedoch ist dieser Zusammenhang im Einzelfall ohne diagnostischen Wert. Im Elektroenzephalogramm (EEG) zeigt sich ein Normalbefund bzw. eine geringe Verlangsamung des Grundrhythmus im Sinne einer leichten Allgemeinveränderung. Eine mittlere oder schwere Allgemeinveränderung oder deutliche und kontinuierlich auftretende Herdbefunde sprechen für andere Krankheiten.

Tabelle 3: Differentialdiagnosen der HIV-Enzephalopathie und diagnostische Maßnahmen

Krankheit	geeignete diagnostische Maßnahme (Kommentar)
Neurolues	Antikörperdiagnostik und Liquoranalyse (Pleozytose >45/3) (typischer Antikörperbefund wie bei florider Lues kann fehlen)
CMV-Enzephalitis	Liquor (Pleozytose, evtl. granulozytär; Glukose erniedrigt, Gesamt-Eiweiß erhöht)
	PCR in Liquor, CMV-Antigen (pp65) im Blut
	Antikörper in Blut und Liquor (evtl. erhöhtes IgG, Antikörperindex)
	MRT (evtl. Hyperintensität und KM-Anreicherung subependymal)
	Meist bestehen andere CMV-Manifest. (z. B. Retinitis, Colitis)
Toxoplasmose	CT / MRT (uni- oder multifokale Läsionen oft in Basalganglien oder Thalamus mit Raumforderung, Ödem und KM-Anreicherung)
	Antikörper in Blut und Liquor (Seronegativität selten)
	(Kann selten als diffuse Mikrogliaknötchen-Enzephalitis ablaufen)
primäres ZNS-Lymphom (PZNSL)	MRT/CT (uni- oder multifokale, oft ventrikelnahe Läsionen mit Raumforderung, Ödem und KM-Aufnahme)
	Liquor-Zytologie (ggf. Immunzytologie)

Tabelle 3: Differentialdiagnosen der HIV-Enzephalopathie und diagnostische Maßnahmen

Krankheit	geeignete diagnostische Maßnahme (Kommentar)
	EBV-PCR (PZNSL sind fast immer EBV-induziert)
	PET oder SPECT (Mehranreicherung des Tracers)
VZV-Enzephalitis	Liquor (deutliche Entzündungszeichen)
	IgG-Antikörper in Blut und Liquor (Akutmuster kann fehlen)
	PCR auf VZV in Liquor
	Meist vorhergehende/begleitende kutane Zoster-Manifestationen
Kryptokokkose	Liquor (Eröffnungsdruck oft erhöht, Zellzahl und Eiweiß manchmal normal), Tuschefärbung Liquor
	Kryptokokken-Antigen in Blut und Liquor, Pilzkultur
Tuberkulöse Meningitis	Liquor, Kultur, Mykobakterien-PCR
andere Bakterien	Entsprechende Erregerdiagnostik
Progressiv multifokale Leukenzephalopathie (PML)	MRT (uni- oder multifokale Läsionen der weißen Substanz ohne Raumforderung, Ödem und KM-Anreicherung
	PCR auf JC-Virus im Liquor
Intoxikation	Medikamentenspiegel / Drogenscreening
Metabolische Enzephalopathie und schlechter Allgemeinzustand	Labor (Blutbild, Elektrolyte, Niere, Leber, ggf. TSH und Cortisol)
	Hypoxämie? (Blutgasanalyse)
	Stark verminderter AZ? (Bettlägerigkeit bei Kachexie, Fieber)
Depression mit „Pseudodemenz“	Psychiatrische Untersuchung
Andere Formen der „subkortikalen“ Demenzen	Normaldruckhydrozephalus, Parkinson-Syndrome, andere neurodegenerative Erkrankungen, subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE)

Therapie

Wesentliches Ziel ist die Suppression der Virusreplikation im ZNS. Nicht ausreichend geklärt ist dabei die Bedeutung der Penetration der antiretroviralen Substanzen in den Liquor. Während die bessere Wirkung liquorgängiger ART-Substanzen auf das ZNS durch einige klinische (Letendre 2004), virologische (de Luca 2002), pathologische und elektrophysiologische Studien postuliert wurde, fanden wir selbst keinen Einfluss der Zahl der ZNS-gängigen Substanzen und deren gemessener Liquorspiegel auf die Suppression der Liquor-Viruslast (Eggers 2003). Die neurokognitive Besserung unter HAART korreliert besser mit dem Rückgang der Viruslast im Liquor als im Plasma (Marra 2003).

Solange diese Frage nicht durch kontrollierte prospektive Studien mit klinischen Endpunkten geklärt ist, halten wir es für sinnvoll, dass bei HIV die ART möglichst viele liquor- bzw. ZNS-gängige Substanzen enthält. Diese sind AZT, 3TC (hohe Konzentration im ventrikulären Liquor; eigene unveröffentlichte Beobachtung), Nevirapin und Indinavir. Bei den in den letzten Jahren zugelassenen Substanzen ist die Liquorpenetration sehr niedrig. Allerdings überschreiten Lopinavir und Atazanavir im Liquor die minimale Hemmkonzentration ([IC50]), sodass unter Berücksichtigung der niedrigen Eiweißkonzentration im Liquor eine ZNS-Wirksamkeit gut möglich ist.

Einige kleine klinische Studien zur Behandlung der HIVE haben experimentelle sowie für andere Indikationen bereits zugelassene Medikamente zur nicht-antiretroviralen Zusatztherapie untersucht (u.a. Nimodipin, Selegelin). Diese Substanzen setzen in der molekularen Pathogenese der HIVE an. Teilweise zeigte sich ein Trend zu klinischer bzw. neuropsychologischer Besserung. Keine dieser Substanzen kann jedoch bislang für die klinische Routine empfohlen werden. Vielversprechend sind erste Ergebnisse für die für Epilepsie zugelassene Valproinsäure (Schifitto 2006).

HAART kann zu einer deutlichen Besserung der HIVE bis zur Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit bei vorheriger Betreuungsbedürftigkeit führen. Nach eigenen Beobachtungen hielt dieser Effekt bei ausreichend supprimierter Plasmavirämie bis zur Beobachtungszeit von bisher fünf Jahren an. Die gutachterliche Gewährung einer unbefristeten Erwerbsunfähigkeit aufgrund einer leichten HIVE oder des Verdachts hierauf halten wir deshalb für nicht prinzipiell gerechtfertigt. Die Leukenzephalopathie im MRT kann unter effektiver HAART zunächst progredient sein, ist bei vielen Patienten im Verlauf von ein bis zwei Jahren aber regredient.

Autopsie-, klinische und Liquorstudien zeigen, dass sich selten auch bei supprimierter Plasmavirämie eine klinisch apparente HIV-Infektion des ZNS entwickeln kann. Antiviral behandelte HIVE-Patienten mit weitgehender (aber nicht notwendig kompletter) Suppression der Virusreplikation im Liquor können sich neuropsychologisch noch verschlechtern (Cysique 2005). Unter einer im Plasma erfolgreichen ART sinkt die Liquor-Viruslast bei vielen HIVE-Patienten nur stark verzögert ab (Eggers 2003). Aus diesen Gründen halten wir Kontrollen der Liquor-Viruslast bei HIVE-Patienten für ein bis zwei Jahre nach ART-Beginn für indiziert.

HIV-Myelopathie

Klinik

Weil eine Myelopathie ohne die neuropsychologischen Störungen der HIVE auftreten kann, gilt die HIV-assoziierten Myelopathie (HIVM) als eigenes Krankheitsbild. Häufigstes morphologisches Korrelat ist eine Vakuolisierung besonders des thorakalen und zervikalen Rückenmarkes mit Betonung der Seitenstränge sowie das Auftreten Lipid-beladener Makrophagen (Petito 1985). Die Histopathologie der vakuolären Myelopathie kommt auch bei HIV-negativen Patienten vor; sie ähnelt der bei funikulärer Myelose. Da der Nachweis viraler Produkte in den Läsionen nicht immer gelingt, ist die Bedeutung der HIV-Infektion des Rückenmarkes für die HIVM nicht gesichert. Pathogenetisch wird eine Störung der Cobalamin-abhängigen Transmethylierung diskutiert. Wie die HIVE tritt die HIVM überwiegend in den späten HIV-Stadien auf. Nur ein Teil der Patienten mit dem autoptischen Befund einer HIVM hat eine entsprechende klinische Symptomatik (dal Pan 1994).

Diagnostik

Tabelle 4: Differentialdiagnosen der HIV-Myelopathie und diagnostische Maßnahmen

Krankheit	geeignete diagnostische Maßnahme (Kommentar)
Mechanische Myelonkompression (zervikale Myelopathie, Diskusprolaps)	Degenerative HWS-Veränderungen Im MRT Nachweis eines aufgebrauchten Liquorraumes und von Hyperintensitäten im Mark
Neurolues	Antikörper- und Liquordiagnostik (Pleozytose) - typischer Antikörperbefund wie bei florider Lues kann fehlen
CMV-Myelopathie	Liquor (Entzündungszeichen) PCR auf CMV in Liquor Antikörper in Blut und Liquor (evtl. erhöhtes IgG, Antikörperindex)
Toxoplasmose	KM-anreichernder Herd im MRT
VZV-Myelitis	Liquor (deutliche Entzündungszeichen) Antikörper in Blut und Liquor PCR auf VZV in Liquor Meist vorhergehende oder begleitende kutane Zoster-Manifestationen und begleitende Radikulitis
HSV-Myelitis	Liquor (Entzündung kann fehlen), PCR auf HSV
HTLV-1 (Tropische spastische Paraparese)	Auslandsaufenthalt in der Karibik, Westafrika und Ostasien meist chronischer Verlauf, Blasenstörung dazugehörig, entzündlicher Liquor, Antikörper gegen HTLV-1
Funikuläre Myelose	Vitamin B12-Spiegel, Makrozytose
heredo-degenerative Krankheiten (familiäre spastische Spinalparalyse, Adrenoleukodystrophie, Friedreich-Ataxie etc.)	geeignete Untersuchungen der allgemeinen Neurologie

Die Diagnose der HIVM beruht auf dem klinischen Nachweis einer deutlich beinbetonten Tetrasymptomatik mit spastisch-ataktischem Gangbild, Hyperreflexie und positivem Babinski, Störung der Sphinkterkontrolle, ggfs. erektiler Impotenz sowie geringen handschuh- und sockenförmigen sensiblen Störungen. Die Diagnose einer eigenständigen HIVM kann nur dann gestellt werden, wenn eine evtl. gleichzeitig bestehende dementive Störung gegenüber der myelopathischen deutlich zurücktritt. Die Läsion der langen Bahnen kann elektrophysiologisch durch Latenzverlängerungen in den magnetisch und somatosensorisch evozierten Potentialen (MEP und SEP) untermauert werden. Liquor und Bildgebung (spinales MRT) sind unauffällig bzw. unspezifisch und dienen zum Ausschluss von Differentialdiagnosen (Tabelle 4). Es sollte immer ein MRT des zervikalen und ggf. des thorakalen Rückenmarkes angefertigt werden.

Therapie

Für die HIVM wurden schon unter Monotherapie mit AZT deutliche Besserungen gesehen (Oksenhendler 1990) und für die HAART bestätigt. Daher sollte immer eine HAART gegeben werden. Eine kontrollierte Studie zu L-Methionin ergab zwar

eine elektrophysiologische, aber keine klinische Verbesserung. Eine krankengymnastische Behandlung kann zur Erhaltung der Gehfähigkeit beitragen.

Literatur

1. Dore GJ, Correll PK, Li Y et al. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 1999;13:1249. http://amedeo.com/lit.php?id=10416530
2. Brew B. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. AIDS 2004; 18 (Suppl 1): 78. http://amedeo.com/lit.php?id=15075501
3. dal Pan GJ, Glass JD, McArthur JC. Clinicopathologic correlations of HIV-1-associated vacuolar myelopathy: an autopsy-based case-control study. Neurology 1994; 44:2159-2164. http://amedeo.com/lit.php?id=7969977
4. de Luca A, Ciancio BC, Larussa D, et al. Correlates of independent HIV-1 replication in the CNS and of its control by antiretrovirals. Neurology 2002; 59:342-347. http://amedeo.com/lit.php?id=12177366
5. Eggers C, Hertogs K, Stuerenburg HJ, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Delayed CNS virus suppression during HAART is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor CNS drug penetration. AIDS 2003; 17:1897-1906. http://amedeo.com/lit.php?id=12960822
6. Letendre SL, McCutchan JA, Childers ME, Woods SP, Lazzaretto D, Heaton RK, Grant I, Ellis RJ. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. Annals of Neurology 2004;56:416-423. http://amedeo.com/lit.php?id=15349869
7. Marra CM, Lockhart D, Zunt JR, Perrin M, Coombs RW, Collier AC. Changes in CSF and plasma HIV-1 RNA and cognition after starting potent antiretroviral therapy. Neurology 2003;60:1388-1390. http://amedeo.com/lit.php?id=12707454
8. Oksenhendler E, Ferchal F, Cadranel J, Sauvageon-Martre H, Clauvel JP. Zidovudine for HIV-related myelopathy [letter]. Am J Med 1990; 88:65N-66N.
9. Petito CK, Navia BA, Cho ES, Jordan BD, George DC, Price RW. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. NEJM 1985; 312:874-849. http://amedeo.com/lit.php?id=3974673
10. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. AIDS 2005; 19: 1367. http://amedeo.com/lit.php?id=16103767
11. Price RW, Brew BJ. The AIDS dementia complex. J Infect Dis 1988; 158:1079-1083. http://amedeo.com/lit.php?id=3053922
12. Cysique LA, Brew BJ, Halman M et al. Undetectable cerebrospinal fluid HIV RNA and beta-2 microglobulin do not indicate inactive AIDS dementia complex in HAART-treated patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005; 39: 426. http://amedeo.com/lit.php?id=16010165
13. Schifitto G, Peterson DR, Zhong J, Ni H, Cruttenden K, Gaugh M, Gendelman HE, Boska M, Gelbard H. Valproic acid adjunctive therapy for HIV-associated cognitive impairment: a first report. Neurology 2006:66:919-21. http://amedeo.com/lit.php?id=16510768

31. Neuromuskuläre Erkrankungen

Thorsten Rosenkranz und Christian Eggers

Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Erkrankungen peripherer Nerven stellen heute die häufigste neurologische Komplikation der HIV-Infektion dar und betreffen etwa ein Drittel der Patienten in den späten Stadien der Infektion. Dabei sind die primär HIV-assoziierten Neuropathien im Vergleich zu den medikamentös-toxisch bedingten in den Hintergrund getreten (DNAA 2000). Auch wenn die übrigen Formen selten sind, ist eine rasche Diagnosestellung besonders wichtig, da viele dieser Erkrankungen gezielt und zum Teil kausal behandelbar sind.

Klinik

Akute inflammatorische, demyelinisierende Polyneuroradikulitis (AIDP, akutes Guillain-Barré-Syndrom): Die AIDP tritt charakteristischerweise während der Serokonversion und in der symptomfreien Phase der HIV-Infektion auf und kann selten auch Folge eines Immunrekonstitutionssyndroms sein. Im Laufe von Tagen bis maximal vier Wochen entwickeln sich symmetrische Paresen der Beine und Arme, die oft von distal aufsteigen und bei Befall der Rumpfmuskulatur und der Hirnnerven zu Ateminsuffizienz und Dysphagie führen können. Sensible Störungen treten initial oft als Reizsymptome in Form von Schmerzen und Parästhesien auf, und sensible Defizite sind klinisch meist nicht führend. Bei Beteiligung der vegetativen Fasern sind lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Blutdruckentgleisungen möglich. Die Muskeleigenreflexe erlöschen.

In der Liquoruntersuchung findet sich eine Störung der Blut-Liquorschranke mit deutlich erhöhtem Gesamtprotein und höchstens leichter Pleozytose von maximal 50 Zellen/µl. Mit und ohne Behandlung geht die Erkrankung nach spätestens vier Wochen in eine mehrwöchige Plateauphase über, der eine allmähliche Remission folgt. Diese kann von einigen Wochen bis zu zwei Jahren dauern, und in ca. 30 % der Fälle bleibt eine Behinderung zurück.

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis (CIDP, chronisches Guillain-Barré-Syndrom): Im Gegensatz zur AIDP ist die CIDP eine chronisch progrediente oder schubförmig verlaufende Erkrankung. Paresen und Sensibilitätsstörungen entwickeln sich oft über viele Monate. Auch hier tritt meist eine Areflexie ein. Neben stetig progredienten Verläufen existieren auch solche, die von Schüben, Teilremissionen und stabilen Phasen gekennzeichnet sind. Im Unterschied zu HIV-negativen Patienten ist die Eiweißerhöhung im Liquor nicht immer von einer Normozytose sondern oft von einer mäßigen Pleozytose von bis zu 50 Zellen/µl begleitet, so dass die klassische "dissociation albumino-cytologique" nicht vorliegen muss. Auch die CIDP tritt bevorzugt in den frühen Stadien der Infektion auf.

Tabelle 1: Formen der Polyneuropathie und Polyradikulitis bei der HIV-Infektion

Form	HIV-Infektion	Klinik	Spezielle Befunde
Primär HIV-assoziierte Polyneuropathien			
Akute inflammator. demyelinisierende Polyneuroradikulitis (akutes Guillain-Barré-Syndrom, GBS)	Serokonversion, asymptomatisch, ohne oder mit beginnendem Immundefekt,	symmetrische Paresen > Sensibilitätsstörungen, meist Areflexie	Demyelinisierung im ENG, deutliche Störung der Blut-Liquor-Schranke und mäßige Liquorpleozytose (bis 50 Zellen/µl)
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis (CIDP, chronisches GBS)	Asymptomatisch evtl. bei beginnendem Immundefekt, selten AIDS	Distale und proximale Paresen > Sensibilitätsstörungen, oft Areflexie im Verlauf	Demyelinisierung im ENG, deutliche Störung der Blut-Liquor-Schranke und mäßige Liquorpleozytose (bis 50 Zellen/µl)
Neuropathie bei Vaskulitis	Asymptomatisch ohne oder mit beginnendem Immundefekt, selten AIDS	Meist multiple, asymmetrische Ausfälle einzelner Nerven, selten distal-symmetrische sensomotorische Defizite	Erhöhung von ANA, zirkulierenden Immunkomplexen, Kryoglobulinämie, oft Hepatitis C Infektion; Vaskulitis in Nervenbiopsie, auch in Muskeln, Nieren, anderen Organen
Neuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose- Syndrom (DILS)	Beginnender Immundefekt	Meist distal-symmetrische, selten multifokale sensomotorische Defizite	Sjögren-Syndrom-ähnliches Krankheitsbild, CD8- Lymphozyten > 1200/µl
Distal-symmetrische, vorwiegend sensible, axonale Polyneuropathie	Meist AIDS oder schwerer Immundefekt	Distal-symmetrische, vorwiegend sensible Störungen der Beine, oft schmerzhaft	Axonale Veränderungen bevorzugt sensibler Beinnerven in der Elektroneurografie
Sekundäre Polyneuropathien			
Medikamentös-toxische Polyneuropathie	Beginnender oder fortgeschrittener Immundefekt	Distal-symmetrische, vorwiegend sensible Störungen der Beine, oft schmerzhaft	Unter Therapie mit D4T, DDI, Dapson, Vincristin
Akutes neuromuskuläres Schwächesyndrom	Beginnender oder fortgeschrittener Immundefekt	Rasch progrediente Tetraparese, meist nur geringe sensible Störungen	Laktatazidose meist unter NRTI-Therapie; meist axonale Läsionen, eventuell zusätzlich Myopathie
Mononeuritis multiplex bei CMV-Infektion oder Non-Hodgkin-Lymphom	AIDS	Asymmetrische sensomotorische Defizite	CMV-Infektion anderer Organe, CMV-DNA im Plasma; NHL in der Anamnese
Polyradikulitis bei Infektion mit CMV, M. tuberculosis oder bei Meningeosis lymphomatosa	AIDS	Schlaffe Paraparese der Beine, Sensibilitätsstörungen, Blasenstörungen	CMV-Infektion anderer Organe, bekanntes NHL, CMV-DNA, säurefeste Stäbchen oder Lymphomzellen im Liquor

Neuropathie bei Vaskulitis: Selten tritt im Rahmen der HIV-Infektion eine nekrotisierende Vaskulitis auf. Der Befall der Vasa nervorum kann so im Vordergrund stehen, dass sich die Erkrankung als PNP manifestiert. Es handelt sich meist um eine schubförmig verlaufende Mononeuritis multiplex mit akuten asymmetrischen sensomotorischen Ausfällen einzelner Nerven und nur selten um eine distalsymmetrische PNP. Im Verlauf ist die Beteiligung anderer Organe wie Nieren, Herz- oder Skelettmuskulatur möglich, die dann die Prognose bestimmt. Gelegentlich besteht eine Assoziation mit einer Kryoglobulinämie und einer Hepatitis C.

Neuropathie bei diffus-infiltrativem Lymphozytose-Syndrom (DILS): Seltenes, dem Sjögren-Syndrom ähnliches Krankheitsbild, bei dem es neben einem Sicca-Syndrom auch zu einer meist distal-symmetrischen PNP kommen kann (Gherardi 1998). Die ausgeprägte Infiltration durch CD8–Zellen führt auch zu einer Pneumonitis, Lymphadenitis, Gastritis, Nephritis oder Splenomegalie.

Distal-symmetrische sensible Polyneuropathie (DSSP): Die mit Abstand häufigste Form einer HIV-assoziierten Neuropathie, meist in fortgeschrittenen Stadien zu finden. Das klinische Bild (siehe Tabelle 2) prägen nur langsam progrediente sensible Reiz- und Ausfallserscheinungen der Füße und Unterschenkel. Neben einem Taubheitsgefühl sowie Par- und Dysästhesien treten in 30-50 % der Fälle Schmerzen auf, die von den Patienten als brennend, stechend oder reißend beschrieben werden. Sie sind oft an den Sohlen und Zehen am ausgeprägtesten und verstärken sich beim Gehen. Meist fehlen meist die Achillessehnenreflexe, und früh ist das Vibrationsempfindens an Großzehen und Knöcheln abgeschwächt. Später finden sich socken- bzw. strumpfförmig begrenzt eine Hypästhesie und Hypalgesie. Atrophien und Paresen der kleinen Fußmuskeln mit Ausbildung von Krallenzehen sind Spätsymptome. Ein Befall der Hände ist selten.

Tabelle 2: Klinik der HIV-assoziierten distal-symmetrischen sensiblen Polyneuropathie

Taubheitsgefühl, Schmerzen, Dys- und Parästhesien der Füße
Verlust des Achillessehnenreflexes
Vibrationsempfinden in den Großzehengrundgelenken herabgesetzt
Keine oder nur geringe motorische Störungen
Arme nicht oder nur sehr gering betroffen
Schleichend-chronischer Verlauf
Im EMG/ENG Zeichen der axonalen Schädigung vorwiegend sensibler Beinnerven
Vegetative Störungen: orthostatische Dysregulation, Erektionsstörungen, trophische Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde

Das Voranschreiten der Störungen nach proximal bis zu den Oberschenkeln und dem Rumpf sowie wesentliche Paresen der Beinmuskulatur sind eher untypisch und müssen an andere Erkrankungen denken lassen. Eine Beteiligung sympathischer und parasympathischer Nervenfasern kann Ursache orthostatischer Dysregulationen, Erektionsstörungen und trophischer Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde sein. Häufig tritt wegen einer Gefäßdysregulation im Stehen oder Sitzen eine livide Verfärbung der Füße oder Unterschenkel auf.

Medikamentös-toxische Polyneuropathie: Die Nukleosidanaloga DDI, D4T (früher auch DDC) verursachen in 10-30 % eine distal-symmetrische, sensible,

axonale Polyneuropathie, die von der HIV-assoziierten DSSP weder klinisch noch elektroneurografisch zu unterscheiden ist. Entscheidend ist die Medikamentenanamnese. In über 90 % der D4T-induzierten Neuropathien soll das Serum-Laktat pathologisch erhöht sein (Brew 2003). Nach Absetzen der Substanzen können sich die Beschwerden zunächst sogar noch verschlechtern. Im Mittel vergehen 10-12 Wochen bis zu einer Besserung der Symptome, und in einigen Fällen bleibt die Rückbildung der Beschwerden unvollständig. Eventuell liegt in diesen Fällen eine zusätzliche Schädigung peripherer Nerven durch die HIV-Infektion vor. Eine bereits vor Therapiebeginn elektroneurografisch fassbare, subklinische Störung des peripheren Nervensystems erhöht das Risiko für eine neurotoxische PNP unter HAART. Ob die PI-Einnahme einen eigenständigen Risikofaktor für die neurotoxische PNP darstellt (Pettersen 2006), muss durch weitere Studien noch bestätigt werden.

Tabelle 3: Wichtige neurotoxische Medikamente in der HIV-Medizin

Virustatika	DDI, D4T, (früher auch) DDC
Antibiotika	Dapson, Metronidazol, Isoniazid
Zytostatika	Vincristin

Akutes neuromuskuläres Schwächesyndrom bei Laktatazidose: Im Rahmen einer meist NRTI-induzierten Laktatazidose kann es zu einer rasch progredienten lebensbedrohlichen Tetraparese kommen, die das Bild einer AIDP imitiert. Den meisten Fällen liegen axonale Nervenschädigungen zu Grunde, allerdings ließen sich vereinzelt auch demyelinisierende Veränderungen nachweisen. In einem kleinen Anteil der Fälle ergab eine Muskelbiopsie auch Befunde im Sinne einer Myositis oder mitochondrialen Myopathie (Simpson 2004).

Polyneuropathien und –radikulitiden bei anderen Erkrankungen:

Eine PNP vom Typ der Mononeuritis multiplex, wie sie im Rahmen einer Vaskulitis auftritt (s. o.), kann selten auch durch eine CMV-Infektion oder ein Non-Hodgkin-Lymphom bedingt sein. Eine akute oder subakute Polyradikulitis vorwiegend der Cauda equina mit rasch progredienten, schlaffen proximalen und distalen Paresen der Beine sowie Blasen-Mastdarm- und Sensibilitätsstörungen kann bei opportunistischen Infektionen (CMV, Tuberkulose) oder bei einer Meningeosis lymphomatosa auftreten. Weitere Ursachen sind Alkoholmissbrauch, Diabetes mellitus und Malnutrition bei Patienten mit länger anhaltenden gastrointestinalen Störungen, Tumorerkrankungen oder einer Kachexie.

Diagnostik

Anamnese und klinischer Untersuchungsbefund erlauben in den meisten Fällen die Zuordnung zu einer der oben aufgeführten PNP-Formen. Die apparative Diagnostik dient in erster Linie dazu, das Vorliegen einer PNP zu bestätigen und z. B. gegen eine Myelopathie abzugrenzen. Nur wenn das Stadium der HIV-Infektion nicht zu der erkannten Polyneuropathie-Form passt – z. B. schmerzhafte DSSP bei gutem Immunstatus, niedriger Viruslast und ohne neurotoxische Medikation –, sind invasive Maßnahmen bis hin zur Nervenbiopsie angezeigt. Für die Praxis hat sich das in Tabelle 4 beschriebene Prozedere bewährt.

Tabelle 4: Diagnostik der Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Untersuchung	Befunde	Verdachtsdiagnose
Allgemein zu empfehlende Untersuchungen bei Verdacht auf Polyneuropathie		
Anamnese	Medikamente	Medikamentös-toxische PNP
	Opportunistische Erkrankungen	Neuropathie oder Radikulitis bei CMV, Lymphom etc.
	Alkoholkonsum	Äthyltoxische Polyneuropathie
Neurologische Untersuchung	Feststellung des PNP-Syndroms	z. B. keine Myo- oder Myelopathie
Elektromyografie	Sicherung der Neuropathie	z. B. keine Myo- oder Myelopathie
Elektroneurografie	Demyelinisierung	AIDP, CIDP
	Axonale Neuropathie	DSSP, Multiplex-Neuropathie, DILS
Blutuntersuchungen	HbA1c, BZ-Profil	Diabetische Polyneuropathie
	Vit B12, B1, B6, Fe, Ferritin	Neuropathie bei Malnutrition, Malassimilation
	ANA, Kryoglobuline, Hepatitis C Serologie, zirkulierende Immunkomplexe, ANCA	Neuropathie bei Vaskulitis
	Treponemen-Serologie	Neurosyphilis
	CD8 Zellen >1200/µl	Neuropathie bei diffuser infiltrativer Lymphozytose
	Laktat	NRTI-Neuropathie
	CMV-DNA (nur wenn CD4-Zellen < 100/µl)	Multiplex-Neuropathie, Radikulitis bei CMV-Infektion
Notwendige Zusatzuntersuchungen nur bei bestimmten klinischen Verdachtsdiagnosen		
Liquor	Blut-Liquor-Schrankenstörung	AIDP, CIDP
	Granulozytäre Pleozytose, CMV-DNA	CMV-Polyradikulitis
	Maligne Zellen, EBV DNA	Meningeosis lymphomatosa
	Gemischtzellige Pleozytose, säurefeste Stäbchen, Mykobakterien-DNA	Tuberkulöse Polyradikulitis
Vegetative Funktionstests (z.B. Schellong, Sympathicus-Hautreaktion, Herzfrequenzvarianz)	Beteiligung sympathischer und/oder parasympathischer Nerven an der Neuropathie	Begleitende autonome Neuropathie mit z.B. orthostatischer Dysregulation, Erektionsstörungen
MRT der LWS	Raumforderung in der Cauda equina	Spinales Lymphom Spinale Toxoplasmose
Nerven- und Muskelbiopsie	Nekrotisierende Vaskulitis	Neuropathie bei Vaskulitis
	Perivaskuläre Infiltration von CD8+-Lymphozyten ohne Gefäßnekrose	Neuropathie bei diffuser infiltrativer Lymphozytose

Therapie

In der Therapie der AIDP haben sich intravenöse Immunglobuline und die Plasmapherese als wirksam erwiesen. Bei der CIDP sind neben Immunglobulinen und Plasmapherese auch Glukokortikoide einsetzbar. Das Ansprechen des einzelnen Patienten kann variieren. Eine manchmal notwendige Langzeittherapie mit Glukokortikoiden wird problematisch, wenn eine Dosisreduktion unter die Cushing-Schwelle nicht gelingt. In diesen Fällen müssen andere Immunsuppressiva wie Azathioprin, niedrigdosiertes Methotrexat oder Cyclosporin eingesetzt werden. Wir haben Patienten gesehen, die nach einer befristeten Glukokortikoid-Gabe eine partielle Remission erreichten und allein mit einer antiretroviralen Therapie über Jahre stabil blieben. Eine Übersicht über kausale Therapieansätze gibt Tabelle 5.

Tabelle 5: Kausale Behandlung von Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Polyneuropathie-Diagnose	Therapie
AIDP (akutes Guillain-Barré-Syndrom)	Immunglobuline i.v. 0,4 g/kg KG tgl. über 5 Tage *Alternativ*: Plasmapherese (5 x in 7-10 Tagen)
CIDP (chronisches Guillain-Barré-Syndrom)	Immunglobuline i.v. 0,4 g/kg KG tgl. über 5 Tage Plasmapherese (5 x in 7-10 Tagen) Prednison 1-1,5 mg/kg KG tgl. über 3-4 Wochen oral oder i.v. in dann über 12-16 Wochen absteigender Dosis bis unter die Cushing-Schwelle Alle drei Methoden sind bzgl. Wirksamkeit gleichwertig.
Neuropathie bei Vaskulitis	Prednison 1-1,5 mg/kg KG tgl. über 3-4 Wochen oral oder i.v. in dann über 12-16 Wochen absteigender Dosis bis unter die Cushing-Schwelle
Neuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose- Syndrom (DILS)	Beginn oder Optimierung der antiretroviralen Therapie plus Prednison 1-1,5 mg/kg KG tgl. über 3-4 Wochen in dann über 12-16 Wochen absteigender Dosis bis unter die Cushing-Schwelle
Distal-symmetrische, vorwiegend sensible, axonale Polyneuropathie	Keine gesicherte kausale Therapie bekannt, eventuell unter wirksamer antiretroviraler Therapie Besserung Symptomatische Therapie s. Tabelle 6
Medikamentös-toxische Polyneuropathie	Wenn möglich Ab- bzw. Umsetzen der neurotoxischen Medikamente. Rückbildung tritt etwas verzögert ein.
Mononeuritis multiplex oder Polyradikulitis bei CMV-Infektion	Foscarnet i.v. 2 x 90 mg/kg KG tgl. in Kombination mit Ganciclovir i.v. 2 x 5 mg/kg KG tgl.
Polyradikulitis bei Meningeosis lymphomatosa	Beginn oder Optimierung der HAART plus Methotrexat intraventrikulär über Ommaya-Reservoir oder lumbal intrathekal 12-15 mg 2x/Woche bis Liquor saniert, dann 1x/Woche über 4 Wochen, dann 1x/Monat plus je 15 mg Folinsäure oral bei jeder Injektion plus systemische Therapie des Lymphoms (s. Kapitel Maligne Lymphome)
Polyradikulitis bei Infektion mit M. tuberculosis	4-fach tuberkulostatische Therapie (s. Behandlung Kapitel Opportunistische Infektionen/Tuberkulose)

Bei einer medikamentös-toxischen Neuropathie ist das Absetzen der betreffenden Substanz die beste Maßnahme. Bei multiplen Resistenzen des Virus kann ein Wechsel der antiretroviralen Therapie jedoch schwierig sein. In diesen Fällen muss die Einschränkung der Lebensqualität durch die PNP gegen die Gefahr einer viro-

logischen und immunologischen Verschlechterung abgewogen werden. In seltenen Fällen kann es daher notwendig sein, die neurotoxische Medikation fortzusetzen und die neuropathischen Beschwerden symptomatisch zu behandeln. In kleinen offenen Studien besserte die Einnahme von 2g L-Carnitin täglich die Schmerzen im Rahmen einer neurotoxische PNP (Osio 2006)

Auch für die DSSP ist keine kausale Behandlung bekannt. Eine ART mag in Einzelfällen zu einer Verbesserung sensibler Funktionen führen. Deshalb sollte man bei Vorliegen einer DSSP den Beginn einer ART diskutieren oder eine bestehende Therapie optimieren. Dennoch werden in vielen Fällen die polyneuropathischen Beschwerden persistieren.

Die symptomatische Therapie richtet sich gegen die Schmerzen und Parästhesien. Gegen Defizit-Symptome wie Taubheitsgefühl, sensible Ausfälle oder Paresen hilft sie nicht.

Die in Tabelle 6 aufgeführten Substanzen werden auch deswegen empfohlen, weil ihre Wechselwirkungen mit der ART gering sind. Lamotrigin hat sich in einer größeren kontrollierten Studie in Fällen einer DSSP unter fortgeführter neurotoxischer ART (Simpson 2003) als wirksam erwiesen. Wichtig ist es, die langsame Aufdosierung zu berücksichtigen und bei Auftreten von Hautreaktion frühzeitig die Dosis zu reduzieren oder abzusetzen. Für Gabapentin ließ sich in einer kleinen kontrollierten Studie eine analgetische Wirksamkeit nachweisen (Hahn 2004). Das verwandte Pregabalin hat sich in der Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie als wirksam erwiesen (Rosenstock 2004). Studien zur Wirksamkeit bei HIV-assoziierter PNP liegen zwar noch nicht vor, aber wir setzen die Substanz zunehmend mit gutem Erfolg ein, da ein schnellerer Wirkungseintritt als beim Gabapentin zu beobachten ist. Günstig für die Behandlung sind bei beiden Substanzen die recht gute Verträglichkeit und die fehlenden Interaktionen. Die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Nortriptylen haben deutliche anticholinerge Effekte. Daher wird die für einen ausreichenden analgetischen Effekt nötige höhere Dosis oft nicht erreicht. Niedrigere Dosen haben sich als unwirksam bei der DSSP erwiesen. Nortriptylen zeichnet sich durch das Fehlen einer Sedierung aus. Wir haben mit diesem Präparat trotz fehlender Studien zum Einsatz bei der DSSP recht gute Erfahrungen gemacht. Als erstes modernes Antidepressivum hat sich das Duloxetin als wirksam gegen Schmerzen bei diabetischer Neuropathie gezeigt und scheint nach unseren ersten Erfahrungen auch bei der DSSP und der neurotoxischen PNP günstig zu wirken. Wegen seines hohen Interaktionspotentials sollte das in der Schmerztherapie verbreitete Carbamazepin bei HIV-Patienten nicht angewandt werden.

In manchen Fällen, wenn ein langsames Aufdosieren wegen heftiger akuter Schmerzen nicht vertretbar erscheint, ist der Einsatz stark wirksamer Opiate oder Opioide erforderlich. Der Einsatz dieser Substanzen kann auch bei substituierter oder nicht substituierter Opiatabhängigkeit erwogen werden (Breitbart 1997). Manchmal reicht es aus, das Methadon etwas zu erhöhen. Wichtig für die Compliance ist ein möglichst engmaschiger Patientenkontakt.

Tabelle 6: Symptomatische Therapie schmerzhafter Polyneuropathien

	Therapie	Nebenwirkung
1. Stufe:	Physikalische Therapie (Wechselbäder etc.), allgemeine Maßnahmen (weites Schuhwerk), Lidocain-Gel 5% mehrmals tgl.	Selten Allergie
2. Stufe:	Versuch mit 3-4 x 1000 mg Paracetamol oder 2-3 x 50 mg Diclofenac oder 4 x 40 Trp. Novaminsulfon begrenzt über 10-14 Tage	Übelkeit, Erbrechen, Allergie (selten)
3. Stufe:	Gabapentin 300 mg zur Nacht, alle 3 Tage um 300 mg erhöhen bis maximal 3 x 1200 mg	Sedierung, Übelkeit, Schwindel, selten Pankreatitis
	oder Pregabalin 2 x 75 mg, nach 1 Woche auf 2 x 150 mg erhöhen, weitere Erhöhung auf 2 x 300mg nach einer weiteren Woche möglich	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, allergisches Exanthem
	oder Lamotrigin 25 mg abends, alle 5 Tage um 25 mg erhöhen bis maximal 2 x 200-300 mg tgl.	Allergisches Exanthem, Sedierung, Cephalgien, Übelkeit (off-label in der Schmerztherapie)
	oder Amitriptylin 25 mg zur Nacht, alle 2-3 Tage um 10-25 mg erhöhen bis 3 x 50 mg	Sedierung, Hypotension, Obstipation, Schwindel, Mundtrockenheit, Rhythmusstörungen, Harnverhalt, cave: Glaukom
	oder Nortriptylin 25 mg morgens, alle 2-3 Tage um 25 mg erhöhen bis 2-3 x 50 mg	Hypotension, Obstipation, Schwindel, Mundtrockenheit, Rhythmusstörungen, Harnverhalt, cave: Glaukom
	oder Duloxetin 1 x 60 mg morgens	Übelkeit, Diarrhoe, Unruhe
4. Stufe:	Flupirtin 3 x 100, erhöhen bis maximal 3 x 600 mg	Sedierung, Obstipation, Übelkeit
	oder retardiertes Morphin 2 x 10 mg allmählich steigern bis maximal 2 x 100 mg	Sedierung, Übelkeit, Obstipation
Allgemeines Vorgehen	Wechsel zur nächsten Stufe jeweils bei Persistenz der Beschwerden. Kombinationen von Präparaten der Stufe 3 oder Stufe 3 und 4 sinnvoll. Bei Wunsch nach rascher Wirkung Beginn mit Stufe 4 und langsames Aufdosieren einer Substanz aus Stufe 3. Je langsamer die Aufdosierung desto größer ist oft die erreichbare Dosis und die Chance auf Wirkung. Engmaschiger Patientenkontakt ist für Compliance und Finden der individuell besten Behandlung entscheidend.	

Myopathien

Die Häufigkeit von Myopathien, die in jedem Stadium der Infektion auftreten können, liegt bei 1-2 %. Eine Übersicht über die wichtigsten Myopathien gibt Tabelle 7. Die durch zytotoxische T-Zellen vermittelte HIV-assoziierte Polymyositis ist die häufigste primär HIV-assoziierte Myopathie. Eine AZT-Myopathie ist bei der heute üblichen Dosierung selten geworden.

Einige bei HIV-infizierten Patienten häufig eingesetzte Medikamente (DDI, Cotrimoxazol, Pentamidin, Sulfadiazin, Lipidsenker) können in seltenen Fällen eine akute Rhabdomyolyse mit Tetraparesen und massiven Anstiegen der Serum-CK-Aktivität verursachen. Besonders zu beachten ist, dass die Serumkonzentration der Statine unter PI erhöht wird und damit das Risiko einer Rhabdomyolyse steigt (Hare 2002). Unter TDF kommt es häufig, besonders bei Patienten mit einer HBV- oder HBC-Koinfektion, zu einem Anstieg der Serum-CK-Aktivität. Diese ist aber nicht auf eine muskuläre Störung zurückzuführen, sondern durch eine Makro-CK vom Typ II bedingt und hat keinen Krankheitswert. Die Clearence dieses aus der Leber stammenden Isoenzyms scheint durch TDF eingeschränkt zu werden (Schmidt 2005).

Tabelle 7: Übersicht über die wichtigsten Myopathien. Mit Ausnahme der Polymyositis und AZT-Myopathie handelt es sich um sehr seltene Erkrankungen

Primär HIV-assoziiert	Sekundär
Polymyositis	AZT-Myopathie
Nemaline Myopathie	Myopathie bei Vaskulitis
Vakuoläre Myopathie	Infiltration durch Non-Hodgkin-Lymphom
Einschlusskörperchen-Myositis	Erregerbedingte Myositiden
	Medikamentös-toxische Rhabdomyolysen

Klinik

Unabhängig von Ätiologie und Form beginnt eine Myopathie sehr häufig mit muskelkaterähnlichen Myalgien, die oft belastungsabhängig sind und besonders die proximalen Muskelgruppen betreffen. Über Wochen bis Monate entwickeln sich Muskelatrophien und Paresen. Betroffen sind meist die Becken- und Schultergürtelmuskulatur, doch ist auch ein Befall der Rumpf-, Hals-, Schlund-, mimischen oder distalen Extremitätenmuskulatur möglich.

Diagnostik

Myalgien und Erhöhungen der Serum-CK-Aktivität sind im Laufe der HIV-Infektion häufig. Die Diagnose einer Myopathie erfordert allerdings das Auftreten von Muskelatrophie und Paresen sowie einen myopathischen Befund im Elektromyogramm. In diesen Fällen ist eine Muskelbiopsie indiziert, die dann auch die weitere diagnostische Zuordnung ermöglicht (Tabelle 7).

Therapie

Leichtere Myalgien lassen sich symptomatisch mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandeln. Als Therapie der Polymyositis haben sich in kleinen Studien Prednison (täglich 100 mg über 3-4 Wochen, dann langsames Ausschleichen) oder intravenöses Immunglobulin (0,4 g/kg über 5 Tage) als wirksam erwiesen (Espinoza 1991, Viard 1992).

Bei AZT-Myopathie sollte die antiretrovirale Therapie möglichst umgestellt werden. Wenn sich die Symptome nach 4-6 Wochen nicht bessern, ist eine Muskelbiopsie angezeigt, um eine Polymyositis nicht zu übersehen.

Literatur

1. Breitbart W, Rosenfeld B, Passik S, et al. A comparison of pain report and adequacy of analgesic therapy in ambulatory AIDS patients with and without a history of substance abuse. Pain 1997; 72: 235-243. http://amedeo.com/lit.php?id=9272808
2. Brew BJ, Tisch S, Law M. Lactate concentrations distinguish between nucleoside neuropathy and HIV neuropathy. AIDS 2003; 17: 1094-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12700465
3. Deutsche Neuro-AIDS-Arbeitsgemeinschaft DNAA. Erkrankungen des peripheren Nervensystems und der Muskulatur bei der HIV-Infektion. Nervenarzt 2000; 71: 442-50. http://amedeo.com/lit.php?id=10919138
4. Espinoza LR, Aguilar JL, Espinoza C, et al. Characteristics and pathogenesis of myositis in HIV infection. Distinction from Azidithymidine-induced myopathy. Rheum Dis Clin North Am 1991; 17: 117-19.
5. Gherardi RK, Chrétien F, Delfau-Larue MH, et al. Neuropathy in diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. Neurology 1998; 50:1041-4. http://amedeo.com/lit.php?id=9566392
6. Hahn K, Arendt G, Braun JS et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. J Neurol 2004; 251:1260-1266. http://amedeo.com/lit.php?id=15503108
7. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. Clin Infect Dis 2002; 35: e111-2. http://amedeo.com/lit.php?id=12410494
8. Osio M, Muscia F, Zampini L et al. Acetyl-l-carnitine in the treatment of painful antiretroviral toxic neuropathy in human immunodeficiency virus patients : an open label study. J Peripher Nerv Syst 2006 ; 11:72-76. http://amedeo.com/lit.php?id=16519785
9. Pettersen JA, Jones G, Worthington C et al. Sensory neuropathy in human immunodeficiency virus acquired immunodeficiency syndrome patients : protease inhibitor-mediated neurotoxicity. Ann Neurol 2006 ; 59: 816-824. http://amedeo.com/lit.php?id=16634006
10. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2004; 110: 628-638 http://amedeo.com/lit.php?id=15288403
11. Schmidt H, Mühlbayer D, Bogner JR et al. Macroenzyme Creatine Kinase Type 2 accumulation in sera of HIV-infected patients: Significant association with Tenofovir DF (TDF) treatment. 12th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections 2005, Boston. http://www.retroconference.org/2005/cd/PDFs/827.pdf
12. Simpson DM, McArthur JC, Olney MD et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies. Neurology 2003; 60: 1508-14. http://amedeo.com/lit.php?id=12743240
13. Simpson DM, Estanislao L, Evans et al. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. AIDS 2004; 18: 1403-12. http://amedeo.com/lit.php?id=15199316
14. Viard JP, Vittecoq D, Lacroix C, et al. Response of HIV-1 associated polymyositis to intravenous immunoglobulin. Am J Med 1992; 92: 580-1. http://amedeo.com/lit.php?id=1580311

32. HIV und psychiatrische Erkrankungen

Susanne Tabrizian und Oliver Mittermeier

Psychiatrische Erkrankungen sind bei HIV-Patienten häufig. Abhängig vom Stadium und der Studienpopulation variieren die Angaben zur Prävalenz allerdings erheblich. Klar ist jedoch, dass mehrere Faktoren für die hohe Komorbidität relevant sind: Psychiatrische Erkrankungen selbst, wie z. B. Drogenmissbrauch, erhöhen das Risiko, sich mit HIV zu infizieren. Darüber hinaus ist HIV ein neurotropes Virus, und es wird vermutet, dass die Infektion von Mikroglia-Zellen über die Ausschüttung von Neurotoxinen zu neuronalen Schädigungen führt. Aber auch opportunistische Erkrankungen und einige antiretrovirale Medikamente können zu psychischen Störungen führen. Auch weil diese die Compliance beeinträchtigen, sind frühzeitige Diagnostik und Therapie psychiatrischer Störungen bei HIV-Patienten von großer Bedeutung (Angelino 2001).

Depression

Die Depression ist die häufigste psychiatrische Diagnose bei HIV-Patienten, die Prävalenz reicht bis zu 40 % (Angelino 2001). Sie ist eine schwerwiegende Erkrankung mit ernsten Komplikationen: Bis 15-20 % aller Patienten mit wiederholten depressiven Episoden sterben an einem Suizid; weitere Komplikationen sind berufliche, familiäre oder soziale Probleme (Low-Beer 2000).

Eine Depression stört alle lebenswichtigen Funktionen und kann massive Auswirkungen auf die Lebensqualität haben. Sie ist gekennzeichnet durch gedrückte Stimmung, Antriebslosigkeit und Interessenverlust. Die Patienten empfinden keine Freude an Dingen, die ihnen sonst Spaß machen, fühlen sich krank, ohne Schwung oder haben Befürchtungen, dass ihnen Schlimmes zustoßen könne. Auch Selbstvorwürfe, das Gefühl von Wertlosigkeit und Schuldgefühle sind häufig (Angelino 2001). Hinzu kommen vegetative Symptome wie Appetitlosigkeit und Schlafstörungen mit morgendlichem Früherwachen oder auch deutlich vermehrtem Schlaf. Weitere somatische Symptome sind Schmerzen oder Schwindel. Oft schwankt die Intensität der Symptome im Tagesverlauf – mit einem Morgentief und einer Besserung gegen Abend. Zusätzlich kommen Störungen der Konzentrations- und Merkfähigkeit vor, die bis hin zum Bild einer Demenz reichen können. Die Ausprägung dieser Symptome variiert sehr stark, die Diagnose ist oft schwierig. Aber bereits zwei einfache Fragen können wertvolle Hinweise geben:

1. Haben Sie sich in den letzten zwei Wochen niedergeschlagen, depressiv oder hoffnungslos gefühlt?
2. Haben Sie in den letzten zwei Wochen wenig Interesse oder Spaß an Aktivitäten gehabt, die Ihnen sonst Spaß machen?

Diese beiden Fragen werden von der U.S. Preventive Services Task Force als Screening-Fragen in der ärztlichen Versorgung empfohlen. Wenn mindestens eine der beiden Fragen bejaht wird, wird weitere Diagnostik empfohlen (Pignone 2002). Dieses Screening kann noch entscheidend verbessert werden, wenn die Frage nach erwünschter Hilfestellung hinzugefügt wird: „Ist dies etwas, bei dem Sie sich Hilfe wünschen würden?“ erhöht die diagnostische Genauigkeit signifikant (Arroll 2005).

Hier sollten dann folgende Kriterien nach ICD-10 erfragt werden:

a) deprimierter Affekt (s.o.)
b) Interessenverlust (s.o.)
c) Müdigkeit oder Antriebsminderung
d) Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf
e) Appetitlosigkeit oder gesteigerter Appetit
f) Unschlüssigkeit bei Entscheidungen, vermindertes Konzentrations- oder Denkvermögen
g) Vermindertes Selbstvertrauen / Selbstwertgefühl
h) Schuldgefühle oder das Gefühl von Wertlosigkeit
i) Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung
j) Suizidgedanken bis zu einem Ausführungsplan oder tatsächlichem Suizidversuch, Selbstverletzung

Eine Therapieindikation besteht immer dann, wenn die Symptome länger als zwei Wochen anhalten und mindestens zwei der drei ersten Kriterien und zusätzlich mindestens eins der anderen Kriterien für den Patienten zutreffen.

Alle Symptome können auch als Trauerreaktion oder als reaktive Depression nach einem belastenden Lebensereignis auftreten. Eine medikamentöse Therapie ist dann zunächst nicht indiziert. Hält die Störung jedoch über einen unverhältnismäßig langen Zeitraum – mehrere Wochen – an, kann eine Depression ausgelöst worden sein, die therapiert werden sollte (Ebert 2001). Eine Therapieindikation besteht natürlich auch bei Suizidalität: HIV-Patienten sind gefährdeter als nicht Infizierte. Die höchste Rate der Suizide besteht etwa ein bis zwei Jahre nach Diagnose der HIV-Infektion. Insgesamt ist die Suizidrate jedoch gesunken, am ehesten als Folge der verbesserten Therapiemöglichkeiten (Einsiedel 2001).

Therapie

Die Therapie einer Depression basiert auf zwei Säulen: Der medikamentösen und der Psychotherapie, wobei hier auf letztere nicht näher eingegangen werden kann. Die medikamentöse Therapie HIV-infizierter Patienten unterscheidet sich nicht von der anderer Patienten (Himmelhoch 2005). Sie sollte Teil eines Gesamttherapieplanes sein und gliedert sich in Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe. Therapieziel ist die Vollremission. Nach dem Abklingen depressiver Symptome sollte sechs Monate weiterbehandelt werden. Zum Ende sollte die Medikation über Wochen schrittweise ausgeschlichen werden. Die Wahl des Antidepressivums richtet sich nach erwünschten (z. B. sedierend vs. nicht-sedierend), und unerwünschten Wirkungen. Wichtig sind vorangegangene Therapien: Was schon einmal geholfen hat, wirkt auch wieder (Ebert 2001).

Patienten sollten wissen, dass mit einem Wirkungseintritt erst nach etwa zwei Wochen zu rechnen ist, Nebenwirkungen dagegen schon früher auftreten können. Von einem Nichtansprechen kann ausgegangen werden, wenn sich – bei ausreichender Dosierung – nach 4-6 Wochen kein Therapieerfolg einstellt (Benkert 2003). Es sollte dann auf ein Antidepressivum einer anderen Wirkstoffgruppe ausgewichen werden. Auch dann muss mit einer Wirklatenz von zwei bis vier Wochen gerechnet

werden. Daher ist schon zu diesem Zeitpunkt eine Augmentation, also eine Zusatzmedikation mit z. B. Lithium oder Schilddrüsen-hormonen bezeichnet – zu erwägen, da sie schon früher wirkt. Sinnvoll kann auch die Kombination zweier Antidepressiva sein. Die Kombinationstherapie oder eine Augmentation gehören aber in die Hände eines erfahrenen Psychiaters. Ohne mehrjährige psychiatrische Erfahrung sollte man sich auf drei bis vier Medikamente beschränken, um Nebenwirkungen und Therapieeffekte besser zu überblicken.

Selektive Serotonin (5-HT)-Wiederaufnahmehemmer

Selektive Serotonin-(5-HT)-Wiederaufnahmehemmer (SSRI, Tabelle 1) gelten bei HIV-Patienten als Mittel der ersten Wahl, da sie gut wirksam und nebenwirkungsarm sind. Eine langsame Aufdosierung verringert die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Nebenwirkungen.

In der letzten Zeit gab es Berichte über Zusammenhänge zwischen SSRI und Suiziden, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Die Datenlage ist jedoch nicht eindeutig und auch nicht einfach auf Erwachsene übertragbar: In den meisten Ländern ist die Anzahl der Selbstmorde trotz vermehrter SSRI-Verordnungen Auch ist es schwer, in Studien einen Effekt von Medikation auf die Suizidrate zu zeigen. Suizid ist – auch bei depressiven Patienten – eher selten und insbesondere bei kurzer Studiendauer nur schwer statistisch zu erfassen.

Das Suizidrisiko für Erwachsene scheint derzeit durch SSRI nicht erhöht – Langzeitstudien werden letzte Klarheit bringen (Gunnel 2004, Isacsson 2005). Dennoch sollten Behandler aufmerksam für eine mögliche Suizidgefährdung von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen sein. Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann unabhängig von der Medikation das Risiko für einen Suizid erhöht sein (Hegerl 2007). Neben kurzfristigen Wiedervorstellungen bzw. einer stationären Aufnahme kann eine Kombination z. B. mit einem Benzodiazepin sinnvoll sein.

Trizyklische Antidepressiva (TZA)

TZA sind wirksame und bei HIV-Patienten gut untersuchte Medikamente (Tabelle 2). Sie verursachen jedoch häufig anticholinerge Nebenwirkungen: Harnverhalt und Engwinkelglaukom sind Kontraindikationen. Vorsicht ist bei Störungen des kardialen Reizleitungssystems geboten. TZA haben eine geringere therapeutische Breite als SSRI. Es sollten, wenn möglich, Serum-Spiegel bestimmt werden.

Andere Medikamente / Therapien

Für eine Reihe weiterer wirksamer Antidepressiva (Tabelle 3) liegen nur wenige Erfahrungen bei HIV-Patienten vor. Dazu gehören das noradrenerg und serotonerg wirksame Mirtazapin (hier wurden bisher im Gegensatz zu SSRI/TZA keine sexuellen Funktionsstörungen beobachtet) und der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin. Der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin, ist in der Therapie HIV-infizierter Patienten besonders interessant, da er nicht über das Cytochrom P450 (CYP450) metabolisiert wird (Carvalhal 2003).

Tabelle 1: Selektive Serotonin-(5-HT)-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) *

Wirkstoff (Handelsname)	**Dosierung / Tag (generell 1 x tgl.)**	**a) Interaktionen mit HAART** **b) Bewertung / Hinweise** **c) ausgewählte Nebenwirkungen**
Citalopram (Cipramil®, Sepram®)	20 mg morgens, therapeutisch wirksam sind 20-60 mg	a) LPV/r, RTV erhöhen Citalop.-Spiegel b) wirksam, verträglich, nicht-sedierend c) Anfangs Diarrhoe, Inappetenz, Übelkeit. Potenzprobleme
Fluoxetin (Fluctin®, Prozac®, Fluoxetin-ratiopharm®)	10 mg morgens für 2-3 Tage, dann 20 mg	a) Spiegel von APV, DLV, EFV, IDV, LPV, NFV, RTV und SQV werden erhöht. NVP senkt Fluoxetin-Spiegel b) Antriebssteigernd; die meisten Studien liefen mit Fluoxetin c) s.o.
Fluvoxamin (Fevarin®, Fluvoxamin-neuraxpharm®)	50 mg morgens, nach 3-4 Tagen Dosis erhöhen auf 100-200 mg	a) Spiegel von APV, DLV, EFV, IDV, LPV, NFV, RTV und SQV werden erhöht. NVP senkt Fluoxetin-Spiegel b) potenter Inhibitor von CYP1A2 c) s. o.
Paroxetin (Seroxat®, Tagonis®)	10 mg morgens über 2-3 Tage, therapeut. wirksam sind 20 mg	a) LPV/r, RTV erhöhen Paroxetin-Spieg. b) teilweise leicht sedierend, Gabe zur Nacht möglich c) s. o.
Sertralin (Gladem®, Zoloft®)	25-50 mg morgens, niedrigste wirksame Dosis 50 mg, maximal 150 mg	a) LPV/r, RTV erhöhen Sertralin-Spiegel b) Nicht sedierend. Bei Agitiertheit oder Schlafstörungen Kombination mit Benzodiazepin möglich – gilt für alle SSRI c) s. o.

*Achtung: Alle SSRI sollten nicht mit Monoaminooxidashemmern (MAOH) wie z. B. Moclobemid (Aurorix®) kombiniert werden. Bei schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist meist eine Dosisanpassung erforderlich (Angelino 2001, Benkert 2001, Einsiedel 2001)

An pharmakologischen Veränderungen schon bekannter Antidepressiva wird geforscht: Lösungen zur i.v. Gabe mit schnellerem Wirkeintritt oder SSRI, die nur noch einmal wöchentlich genommen werden müssen. (Norman 2004). Erhältlich auf dem deutschen Markt ist mit Escitalopram schon ein Enantiomer des Citaloprams. Es ist potenter als das Razemat – das Gemisch der Enantiomere – und kann daher etwa um die Hälfte niedriger dosiert werden. Interaktionen mit dem ebenfalls über das CYP3A4 metabolisierte Ritonavir sind dabei klinisch nicht relevant (Gutierrez 2003).

Keines dieser neuen Medikamente ist jedoch ein Allheilmittel, und es gilt weiter, insbesondere bei weniger psychiatrischer Erfahrung: Lieber wenige Medikamente gut kennen und einsetzen als alle auszuprobieren.

Tabelle 2: Trizyklische Antidepressiva

Wirkstoff (Handelsname®)	**Dosierung /Tag**	**a) Interaktionen mit HAART** **b) Bewertung / Hinweise** **c) ausgewählte Nebenwirkungen**
Amitriptylin (z. B. Saroten®, Laroxyl®, Novoprotect®, Amineurin®)	Initial 2-3 x 25 mg Erhaltungsdosis 3 x 50 mg oder 2 x 75 mg	a) LPV/r, RTV erhöhen Amitriptylin-Spiegel b) Sedierend, bei Schlafstörungen vorteilhaft. Gewichtszunahme, Obstipation – können therapeutisch genutzt werden c) Delirante Syndrome bei schneller Dosiserhöhung
Clomipramin (Anafranil®, Hydiphen®)	3 Tage 2-3 x 25 mg Erhaltungsdosis 3 x 50-75 mg	a) LPV/r, RTV erhöhen Clomipramin-Spiegel b) Initial Agitiertheit möglich, dann evtl. Kombination mit Benzodiazepin, sonst s. o. c) sehr gut bei chronischen Schmerzen
Doxepin (Aponal®, Sinquan®)	Initial 3 x 25 mg Erhaltungsdosis 3 x 50 mg oder 3 x 75 mg	a) LPV/r, RTV erhöhen Doxepin-Spiegel b) wie oben c) oft orthostatische Hypotonie
Imipramin (Tofranil®, Pryleugan®)	3 Tage 2-3 x 25 mg Erhaltungsdosis 3 x 50 mg bis 3 x 75 mg	a) LPV/r, RTV erhöhen Imipramin-Spiegel b) wie oben c) besonders zu Beginn anticholinerge NW

Weitere Literatur bei Angelino 2001, Benkert 2001, Einsiedel 2001

Zusätzlich bestehen nicht-medikamentöse Therapieoptionen wie der kontrollierte Schlafentzug: Hier muss der Patient die Nacht wach bleiben; bei etwa der Hälfte kommt es so am nächsten Tag zu einer deutlichen Symptomreduktion – leider nur bis zum nächsten Nachtschlaf. Wiederholt kann der Schlafentzug aber die Dauer einer depressiven Episode verkürzen. Auch Lichttherapie, besonders bei saisonaler Depression, und – bei Therapieresistenz – in spezialisierten Zentren die so genannte Elektro-Krampf-Therapie sind denkbare Optionen. Für HIV-Patienten sind dazu bislang keine Daten bekannt. Es existiert aber eine kleine Untersuchung, die einen antidepressiven Effekt von Ausdauersport bei HIV-Patienten dokumentiert (Neidig 2003). Eine Option, die wahrscheinlich nicht oft genug genutzt wird: Dreimal in der Woche eine halbe Stunde joggen ist gut antidepressiv wirksam.

Tabelle 3: Andere Antidepressiva

Wirkstoff (Handelsname®)	Dosierung /Tag	a) Interaktionen mit HAART b) Bewertung / Hinweise c) ausgewählte Nebenwirkungen
Mirtazapin (Remergil®)	Initial 15 mg zur Nacht Erhaltungsdosis 30 - 45 mg	a) nicht bekannt b) sedierend (gut bei Schlafstörungen), oft Gewichtszunahme, keine sex. Dysfunktion c) Cave: Nicht bei Leukopenie!
Reboxetin (Edronax®)	Initial 2 bis 4 mg Erhaltungsdosis 8-12 mg Dosishalbierung (2 x 2 mg) bei Leber/-Niereninsuffizienz	a) nicht bekannt b) nicht sedierend c) trockener Mund, Schlafstörungen, Schwitzen, Tremor und Harnverhalt.
Venlafaxin (Trevilor®)	Initial 37,5 mg morgens, bei Verträglichkeit rasch aufdosieren, 2 x tgl. Gabe Erhaltungsdosis 75 bis maximal 375 mg	a) LPV/r, RTV erhöhen Venlafaxin Spiegel b) retardiertes Präparat wählen, da weniger NW. Zulassung auch bei Angststörungen c) initial häufig gastrointestinale NW. RR ↑, allerg. Hautreaktionen, verzögerte Ejakulation

Weitere Literatur bei Angelino 2001, Benkert 2003

Psychotische Störungen

Der Begriff *psychotisch* bezeichnet in erster Linie das Auftreten von Wahnphänomenen oder ausgeprägten Halluzinationen, wobei typischerweise keine Krankheitseinsicht besteht. Die Prävalenz psychotischer Erkrankungen bei HIV- bzw. AIDS-Patienten wird sehr unterschiedlich angegeben, sie schwankt zwischen 0,2 und 15 % (Sewell 1996). Grundsätzlich kann man zwei Formen unterscheiden:

Primäre psychotische Störungen

Psychosen, die unabhängig von der HIV-Infektion auftreten, sind eigenständige Krankheiten. Hierzu zählen die Schizophrenie, akute vorübergehende psychotische Störungen und wahnhafte Störungen. Zu den typischen Symptomen zählen Wahnphänomene, Halluzinationen, desorganisierte Sprachäußerungen und desorganisiertes oder katatones Verhalten. Ätiopathogenetisch wird eine multifaktorielle Genese - das so genannte Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell - angenommen. Dieses Modell beschreibt, dass genetische und psychosoziale Faktoren eine Prädisposition bzw. erhöhte Vulnerabilität für psychotische Dekompensationen bedingen können. So kann die Infektion mit einem neurotropen Virus wie HIV eine bereits vorbestehende Psychose auslösen (Einsiedel 2001).

Organische psychotische Störungen

Hauptmerkmale einer organischen psychotischen Störung sind ausgeprägte Halluzinationen oder Wahnphänomene. Sie stehen ursächlich mit einer organischen Erkrankung in Zusammenhang, bei HIV können dies opportunistische Infektionen des ZNS, zerebrale Lymphome, HIV-Enzephalopathien sein. Auch antiretrovirale Me-

dikamente können psychotische Symptome auslösen (Foster 2003). Daher gehört bei neu auftretenden psychiatrischen Symptomen auch eine Medikamenten-Anamnese (kurz zurückliegende Änderungen?) zur Diagnostik.

Wahnphänomene können verschiedene Themen beinhalten, wie körperbezogene Wahnideen, Größenwahn, religiöser Wahn und am häufigsten Verfolgungs- oder Beeinträchtigungswahn. Erkrankungen, die subkortikale Strukturen oder Temporallappen betreffen, gehen häufiger mit Wahn einher als andere. Bei Halluzinationen kann jede Sinnesmodalität (akustisch, optisch, olfaktorisch, gustatorisch oder taktil) betroffen sein.

Patienten mit bisher unbekannter HIV-Infektion können psychiatrische Akutsymptome in Folge einer HIV-assoziierten Enzephalopathie, aber auch als Ausdruck einer opportunistischen ZNS-Infektion wie z. B. der zerebralen Toxoplasmose entwickeln. Bei allen akuten Psychosen sollte daher umgehend ein MRT (sensitiver als CT!) und eine Liquor-Diagnostik veranlasst werden. Der psychische Befund zeigt keine HIV-spezifischen psychopathologischen Symptome (Röttgers 2000).

Therapie

Während bei den organischen Psychosen ganz die Therapie der ursächlichen Erkrankung im Vordergrund steht, umfasst die Behandlung bei den primären psychotischen Störungen – ausgehend von einer multifaktoriellen Genese – eine Kombination aus medikamentöser Therapie, psychotherapeutischen, psychoedukativen und sozialpsychiatrischen Interventionen.

In der Akutbehandlung primär psychotischer Störungen steht dabei die symptomatische neuroleptische Therapie im Vordergrund. Sie sollte bei HIV-Patienten besonders vorsichtig und zunächst in niedrigen Dosen eingeleitet werden (Farber 2002), da eine Störung der Blut-Hirnschranke und somit eine erhöhte Nebenwirkungsrate zu erwarten ist: Start low, go slow!

Eine akute, organisch bedingte Psychose spricht meist gut auf Haloperidol 5 mg p.o. oder i.m. an. Zur zusätzlichen Sedierung bei Erregungszuständen eignen sich Benzodiazepine. Bei eher aggressivem Verhalten ist Diazepam 5 bis 10 mg p.o. (auch i.m.), bei ängstlich-angespannten Patienten eher Lorazepam (z. B. Tavor® 2,5 mg expidet) indiziert. Im Verlauf ist eine Umstellung auf ein so genanntes atypisches Neuroleptikum (siehe unten) empfehlenswert.

Auch bei weniger akuten symptomatischen Psychosen und bei primären komorbiden psychotischen Störungen sind atypische Neuroleptika (NL) auf dem Vormarsch: Atypische Neuroleptika verursachen keine bzw. weniger extrapyramidalmotorische Störungen (EPMS) als typische NL. Sie bieten darüber hinaus Vorteile bei Therapieresistenz und der so genannten Negativsymptomatik (Antriebsstörung, sozialer Rückzug, Anhedonie, Affektverflachung und sprachliche Verarmung). Wegen des geringeren EPMS-Risikos kann die Behandlung mit atypischen NL die Compliance verbessern. Bei unzureichender Wirksamkeit sollte nach ca. 4 Wochen auf ein anderes atypisches NL umgesetzt werden.

Therapie psychiatrischer Akutsituationen

Das Wichtigste: Deeskalation durch "talking down", versuchen, mit dem Patienten in Kontakt zu bleiben, ihn ernst zu nehmen und nicht unter Druck zu setzen. Sollten Zwangsmaßnahmen notwendig werden, entschlossen und ruhig handeln und den Patienten stets über geplante Maßnahmen informieren.

Tabelle 4: Atypische Neuroleptika

Wirkstoff (Handelsname)	**Dosierung/Tag**	**a) HAART und Plasmaspiegelveränderungen** **b) Bewertung / Hinweise** **c) ausgewählte Nebenwirkungen**
Amisulpirid (Solian®)	Auf 2 Einnahmen verteilt Positivsymptomatik: 400-800 mg Negativsymptomatik: 50-300 mg Erhaltung: 200-400 mg	a) Keine Interaktionen zu erwarten b) Renale Ausscheidung, daher günstig bei vorbestehender Leberschädigung c) EPMS bei > 400 mg/d möglich, aber gering ausgeprägt
Clozapin (Leponex®)	nur mit schriftlich genehmigter Verschreibungsberechtigung Beginn mit 6,25-12,5 mg, alle 1-2 Tage um 25 mg erhöhen bis maximal 600 mg. Erhaltung: 1-400 mg	Wegen der Gefahr einer Agranulozytose (1-2 %) bei HIV-Patienten eher ungeeignet. b) Einziges atypisches NL mit Bedeutung bei schizophrener Therapieresistenz und nicht-tolerierbaren EPMS. c) Agranulozytose; Sedierung, Senkung der Krampfschwelle; deutliche Gewichtszunahme und Hyperglykämien möglich.
Olanzapin (Zyprexa®)	Anfangsdosis 5 mg zur Nacht Erhaltungsdosis 5-20 mg Wenn tagsüber Sedierung erwünscht: Verteilung auf 2-3 Dosen	a) Keine Interaktion mit PIs b) Gute antipsychotische Wirksamkeit auch bei HIV-Patienten. Wenig EPMS bei < 20 mg. NW wie Sedierung und/oder Gewichtszunahme (dosisabhängig) sind nutzbar. c) 1-10 %: EPMS, Schwindel, Orthostase, Transaminasenanstieg. Cave: Hyperglykämie möglich!
Quetiapin (Seroquel®)	mit 25 mg beginnen langsame Aufdosierung auf 300-450 mg verteilt auf zwei Einnahmen	a) Cave: Kontraindikation bei Gabe von Ritonavir, Makroliden und Ketoconazol. b) keine Studien bei HIV-Patienten bekannt. c) Häufig (>10 %) Sedierung, Schwindel. Gelegentlich orthostatische Dysregulation, Transaminasenanstieg, Gewichtszunahme. Cave: Leukopenie

Tabelle 4: Atypische Neuroleptika

Wirkstoff (Handelsname)	**Dosierung/Tag**	**a) HAART und Plasmaspiegelveränderungen** **b) Bewertung / Hinweise** **c) ausgewählte Nebenwirkungen**
Risperidon (Risperdal®)	langsames Aufdosieren über 1 Woche von 0,5-2 mg auf Erhaltungsdosis: 4-6 mg auf 2 Einnahmen verteilt bei Leber- oder Niereninsuffizienz 4 mg nicht überschreiten!	a) NRTIs erhöhen Risperidon-Plasmaspiegel b) Gute antipsychotische Wirksamkeit. Dosisabhängige EPMS: bis 6 mg selten. Studien bei HIV-Patienten liegen vor. Keine Blutbildveränderungen, keine erhöhte Krampfneigung. Als einziges atypisches NL auch als Depotpräparat c) Orthostatische Hypotonie (v. a. zu Beginn und bei höheren Dosen) - langsam aufdosieren!
Ziprasidon (Zeldox®)	mit 2 x 20 mg beginnen Steigerung auf Maximal-Dosis 2 x 80 mg innerhalb von 4 Tagen möglich i.m.-Gabe mit kurzer Wirklatenz möglich (z. B. bei psychomotorischer Erregung)	a) nicht untersucht b) Bisher keine Studien bei HIV-Patienten. Kontraindikationen: QT-Verlängerung, HRST, Myokardinfarkt. Keine höheren EPMS-Raten als unter Plazebo. Nur minimale Gewichtszunahme. Kurzwirksame i.m.-Gabe möglich c) Cave: QTc-Verlängerung! > 1 %: Schwindel, Hypotension, Sedierung

EMPS = extrapyramidale Störungen

Einsichtsfähigkeit und Einwilligungsfähigkeit

Es sollte geprüft werden, ob der Patient in der Lage ist, die Bedeutung und Tragweite der vorgeschlagenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zu beurteilen und ihnen zuzustimmen. Folgende Fragen können hilfreich sein:

- Hat der Patient Einsicht in die Natur seiner Situation und seiner Krankheit?
- Kann der Patient die Tragweite und die Konsequenzen bei Unterlassen des Eingriffs erfassen?
- Kann der Patient die Argumente, die dafür oder dagegen sprechen, abwägen?

Liegen Einsichts- und Einwilligungsfähigkeit vor, so hat der Arzt die Ablehnung einer Behandlung auch bei bestehender vitaler Gefährdung (z. B. beginnender Hirndruck) zu respektieren. Liegt allerdings ein akut lebensbedrohlicher Zustand vor (z. B. Bewusstlosigkeit bei zunehmendem Hirndruck), so darf und muss der Arzt nach dem aktuellen Stand ärztlicher Heilkunst handeln, auch ohne die Einwilligung des Patienten.

Kann der Eingriff noch etwas aufgeschoben werden, so ist eine Betreuung oder Eilbetreuung zu erwirken, die mit geringem Zeitaufwand (FAX, telefonisch) beim zuständigen Vormundschaftsgericht beantragt wird.

Tabelle 5: Notfalltherapie (nach: Benkert 2003)

Diagnosen	Psychopharmakotherapie
Erregungszustand bei akuten Psychosen	Haloperidol 5-10 mg p.o. oder i.m. (1-2 Amp.). Wiederholung nach 30 min möglich, maximal 50 mg in 24 Std. Cave: Frühdyskinesien - dann 2,5-5 mg (1/2-1 Amp.) Biperiden (Akinethon®) i.v. oder i.m.
Erregung und Aggressivität bei Manie	**Zusätzlich** kombinieren mit: Lorazepam bei Angst-Komponente: z. B. Tavor® 2,5 mg expidet p.o.; auch i.v.; Aufdosierung bis 10 mg/Tag (stationär) **oder**
Akute Intoxikationen bzw. Rausch nach psychotropen Pharmaka	Diazepam, wenn Sedierung nötig: 10 mg p.o. oder i.m. oder i.v. Wiederholung nach 30 min möglich. Maximal 40-60 mg parenteral bzw. 60-80 mg oral (stationär). Cave: Hypotonie, Atemdepression **ggf. zusätzlich** "niedrigpotente Neuroleptika": Levomepromazin (Neurocil®): starke Sedierung; 25-50 mg i.m. (1-2 Amp.) oder oral (Tropfen/Tabletten). Maximal 200 mg in 24 Std. (stationär) Cave: Hypotonie, Kollaps; keine i.v.-Applikation! oder Melperon (Eunerpan®): nicht anticholinerg, daher gut kardial verträglich. 50-100 mg p.o. oder i.m. (1-2 Amp.) Aufdosierung bis auf 300 mg/Tag (stationär). Cave: keine i.v.-Applikation!
Delir bei organischer Grunderkrankung	primäre Behandlung der Grundkrankheit, ggf. zusätzlich Melperon (Eunerpan®) 50-100 mg zur Sedierung oder Haloperidol (v.a. bei psychotischer Symptomatik) 2-5 mg p.o. oder i.m.
Medikamentös induziertes Delir (z. B. Antidepressiva, Neuroleptika, selten EFV)	Absetzen des Pharmakons, ggf. Melperon (Eunerpan®) 50-100 mg zur Sedierung oder Haloperidol 2-5 mg p.o. oder i.m. stationär ggf. Clomethiazol (Distraneurin®) 2 Kps. alle 2 h bis max. 20 Kapseln/Tag. Cave: Atemdepression, bronch. Hypersekretion

Literatur

1. Angelino AF, Treisman GJ. Management of psychiatric disorders in patients infected with HIV. CID 2001; 33: 847–56.
2. Arroll B, Goodyear-Smith F, Kerse N, Fishman T, Gunn J. E ffect of the addition of a "help" question to two screening questions on specificity for diagnosis of depression in general practice: diagnostic validity study. BMJ 2005, 331:884. http://amedeo.com/lit.php?id=16166106
3. Benkert O, Hippius H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 4. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2003.
4. Berzewski H. Juristische Aspekte des psychiatrischen Notfalls. psycho25(1999), Sonderausgabe III/99,125-32
5. Carvalhal AS, de Abreu PB, Spode A, Correa J, Kapczinski F. An open trial of reboxetine in HIV-seropositive outpatients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64: 421-4. http://amedeo.com/lit.php?id=12716244
6. Ebert D. Psychiatrie systematisch 4. Auflage - Bremen UNI-MED, 2001.
7. Einsiedel RW von, Berger T, Weisbrod M, Unverricht S, Hartmann M. HIV-Patienten mit psychiatrischen Krankheiten. Behandlungsstrategien und Medikamenteninteraktionen. Nervenarzt 2001; 72: 204-15. http://amedeo.com/lit.php?id=11268765
8. Farber EW, Mc Daniel JS. Clinical management of psychiatric disorders in patients with HIV disease. Psychiatr Q 2002; 73: 5-16. http://amedeo.com/lit.php?id=11780597
9. Foster R, Olajide D, Everall IP. Antiretroviral therapy-induced psychosis: case report and brief review of the literature. HIV Med 2003, 4:139-44. http://amedeo.com/lit.php?id=12702135
10. Gunnell D, Ashby D. Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm. BMJ 2004; 329; 34-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15231620
11. Gutierrez MM, Rosenberg J, Abramowitz W. An evaluation of the potential for pharmacokinetic interaction between escitalopram and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. Clin Ther 2003; 25: 1200-10. http://amedeo.com/lit.php?id=12809966
12. Hegerl U. Antidepressants and suicidality: Risk-benefit analysis. Nervenarzt 2007; 78:7-14. http://amedeo.com/lit.php?id=16791547
13. Himmelhoch S, Medoff DR. Efficacy of antidepressant medication among HIV-positive individuals with depression: a systematic review and meta-analysis. AIDS Patient Care STDS 2005;19:813-22. http://amedeo.com/lit.php?id=16375613
14. Isacsson G, Holmgren P, Ahlner J. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of suicide: a controlled forensic database study of 14,857 suicides. Acta Psychiatr Scand 2005; 111:286-90. http://amedeo.com/lit.php?id=15740464
15. Low-Beer S, Chan K, Hogg RS, et al. Depressive symptoms decline among persons on HIV protease inhibitors. J AIDS 2000; 23: 295-301. http://amedeo.com/lit.php?id=10836751
16. Neidig JL, Smith BA, Brashers DE Aerobic exercise training for depressive symptom management in adults living with HIV infection. J Assoc Nurses AIDS Care 2003; 14: 30-40. http://amedeo.com/lit.php?id=12698764
17. Norman TR, Olver JS. New formulations of existing antidepressants. CNS Drugs 2004; 18: 505-20. http://amedeo.com/lit.php?id=15182220
18. Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL, et al. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for depression: Recommendations and rationale. Ann Intern Med 2002; 136: 765-76. http://amedeo.com/lit.php?id=12020146
19. Röttgers HR, Weltermann BM, Evers S, Husstedt IW. Psychiatrische Akutsymptomatik als Erstmanifestation einer HIV-Infektion. Nervenarzt 2000; 71: 404-10. http://amedeo.com/lit.php?id=10846717
20. Sewell D. Schizophrenia and HIV. Schizophr Bull 1996; 22: 465-73. http://amedeo.com/lit.php?id=8873297

33. Sexuelle Dysfunktion bei HIV/AIDS

Christoph Mayr

Allgemeines

„Multinational Survey of Aging Males“ (MSAM), eine internationale Studie an 14.254 Männern zwischen 40 und 70 Jahren, zeigte ein ungebrochen vitales Interesse des Mannes an Sexualität: 83 % stuften ihre sexuellen Wünsche und Interessen als wichtigen bzw. sehr wichtigen Bestandteil ihres Lebens ein, die durchschnittliche Frequenz des Geschlechtsverkehrs lag bei 5,8/Monat. Die erektile Dysfunktion (ED) führt beim Mann zu einer gravierenden Beeinträchtigung der Lebensqualität (Feldman 1994).

Viele Faktoren beeinflussen die sexuelle Funktion und das sexuelle Erleben. Dem Alter wird dabei eine prinzipielle Rolle zugeschrieben. Im Wissen um die Rückkoppelung zwischen den Schaltkreisen des Immunsystems, des endokrinen bzw. neuroendokrinen Systems, des ZNS sowie des psychischen Empfindens ist bei der HIV-Infektion eine Labilisierung der sexuellen Funktion zu erwarten. Darüberhinaus gibt es einige Hinweise, dass die ART auf Dauer das psychosexuelle Erleben negativ beeinflussen kann. Die Merkmale des Lipodystrophie-Syndroms unter HAART (s. dort) ähneln dem klassischen metabolischen Syndrom (MS), das durch eine erhöhte Insulinresistenz, Übergewicht (Bauchumfang >102 cm), Dyslipidämie und Hypertonie (>130/85 mmHg) gekennzeichnet ist. Zwischen MS und ED besteht eine eindeutige Assoziation, wobei die ED sogar als prädiktiver Marker für das metabolische Syndrom gilt (Shabsigh 2005).

Begriffsdefinition

Die erektile Dysfunktion oder Impotentia coeundi ist definiert als „die andauernde oder wiederholt autretende Unfähigkeit des Mannes, eine Erektion, die für den befriedigenden Vollzug des Geschlechtsverkehrs ausreicht, zu erlangen und/oder zu erhalten“ (NIH 1993). Die Diagnose kann gestellt werden, wenn die Störung seit mindestens 6 Monaten besteht und mindestens 70 % der Versuche, einen Geschlechtsverkehr zu vollziehen, erfolglos sind. Davon abzugrenzen sind die Libidostörung als Schwäche oder Verlust des sexuellen Triebs oder Verlangens sowie die Ejakulationsstörung, die klinisch am häufigsten als Ejakulatio praecox oder –tarda in Erscheinung tritt.

Ätiologie der sexuellen Dysfunktion bei HIV/AIDS

Die Kausalität der sexuellen Dysfunktion (SD) ist vielfältig. Seit 1980 hat sich ein Paradigmenwechsel vollzogen: mit verbesserter Diagnostik und im Wissen um die Alterungsprozesse beim Mann ist heute davon auszugehen, dass in 80 % der Fälle eine organische Ursache mitbedingend vorliegt und in 50 % diese ausschließlich organischer Natur ist. Nur in 20 % ist eine reine psychische Ursache wahrscheinlich (NIH 1993). Bei HIV-Patienten liegt eine „krankheitsspezifische“ Besonderheit darin, dass die Wahrscheinlichkeit einer SD im „Brennglas“ chronischer Erkran-

kung, Komorbidität (krankheits- und altersassoziiert), psychosozialer Belastungen und Polymedikation deutlich erhöht ist (s.a. Crum 2005).

Alter: Die wichtigste biologische Variable für das Auftreten einer ED ist das Alter. Sie ist bei 52 % aller Männer zwischen 40 und 70 Jahren in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden: leicht (17 %), moderat (17-34 %) und vollständig (5-15 %) (Feldman 1994). In Deutschland wird die Prävalenz der ED beim Mann zwischen 30 und 80 Jahren mit 19,2 % beziffert (Braun 2000).

Bei HIV-Patienten wird das Alter mit besserer Lebensperspektive einen wachsenden Einfluss auf die Inzidenz der SD gewinnen. Daneben werden die biologischen Veränderungen – Abnahme der Testosteronproduktion, verminderte Empfindlichkeit des Schwellkörpergewebes durch verminderte neuronale oder hormonelle Reize, Durchblutungsstörungen – im Kontext der HIV-Erkrankung bzw. deren Therapie „geboostert".

Risikofaktoren/Komorbidität: Bei HIV-Patienten häufig vorhandene ED-Risikofaktoren sind übermäßiger Alkohol- und/oder Drogenkonsum bzw. das Rauchen. Daneben gelten Stoffwechselstörungen (Hyperlipidämie, Diabetes mellitus) sowie kardiovaskuläre Erkrankungen (v.a. die arterielle Hypertonie) als bedeutsame Promotoren. Pathophysiologisch basiert die ED auf neuronalen (Polyneuropathie) und vaskulären (Mikro- und Makroangiopathie) Veränderungen, sie kann aber auch Frühzeichen einer KHK oder einer Neuropathie sein.

Als mögliche Risikofaktoren gelten zudem hormonelle Störungen, neurologische Erkrankungen (z. B. Diskusprolaps) und Infektionskrankheiten. Eine häufige Ursache bei jüngeren Männern sind chronische Nieren- und Leberfunktionsstörungen (Hepatitis, Zirrhose). Psychosoziale Probleme, Beziehungskonflikte und psychiatrische Erkrankungen (z. B. Depression) gehen häufig mit sexuellen Funktionsstörungen einher. HIV-Patienten sind somit für die Entstehung sexueller Dysfunktionen prädestiniert.

Medikamente: Viele Arzneimittel haben einen negativen Einfluss auf die sexuelle Funktion, v. a. auf die Libido und die Erektionsfähigkeit (Tabelle 1). Auch die antiretroviralen Substanzen sind mit SD assoziiert, wobei Dauer und Kombinationstherapie forcierend wirken. In einer standardisierten Befragung von 78 HIV-infizierten MSM („men who have sex with men") in London (Cove 2004) berichteten 69 % von mindestens einer sexuellen Teilstörung, 38 % gaben Zeichen einer ED an. Alle antiretroviralen Medikamente können hemmende Einflüsse auf die sexuelle Funktion haben. Zum besonderen Einfluss der PI gibt es widersprüchliche Daten (Colson 2002, Schrooten 2001, Lallemand 2002).

Tabelle 1: Substanzen/Substanzklassen, die eine erektile Dysfunktion verursachen können

Alkohol	Nikotin
Antihypertensiva	Antidepressiva
Diuretika	Antirheumatika (NSAR)
Lipidsenker	H2-Antagonisten, Protonenpumpeninhibitoren
Antiepileptika	Tranquilizer
Opiate	Gestagene/Östrogene
Chemotherapeutika, HAART	Amphetamine, Halluzinogene

Studienlage

Bereits in den frühen 90er Jahren wurde bei HIV-infizierten Männern eine erhöhte SD-Prävalenz von bis zu 50 % beobachtet (Tindall 1994). Ähnliches galt für HIV-infizierte Frauen (Goggin 1998). Eine prospektive Studie (Lamba 2004) offenbarte bei HIV-positiven MSM mit HAART eine deutlich erhöhte Prävalenz für Libidoverlust (48 %) und ED (25 %) im Vergleich zu unbehandelten HIV-positiven MSM (jeweils 26 %) und HIV-negativen MSM (2 bzw. 10 %).

Die Befragung von 904 HIV-infizierten Männern und Frauen in 10 europäischen Ländern ergab: Unter PI-haltiger Therapie bestanden signifikant häufiger Libidoverlust (40 versus 16 %) und ED (34 versus 12 %) als bei PI-naiven Patienten (Schrooten 2001). In der multivariaten Analyse wurden folgende Faktoren für den Libidoverlust oder ED identifiziert: Aktuelle oder frühere PI-haltige HAART, symptomatische HIV-Infektion, Tranquilizereinnahme, Alter und MSM. Collazos (2002) sah in einer prospektiven Studie an 189 Patienten ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen PI-haltigen Regimen und SD. Keine Korrelation bestand zwischen Sexualhormonspiegeln und der SD-Inzidenz. Während unter PI-haltigen Therapien der Testosteron-Spiegel signifikant höher lag, war dies unter NNRTIs für 17ß-Östradiol der Fall. Demgegenüber fand Lallemand (2002) in einer standardisierten Befragung von 156 MSM keinen signifikanten Einfluss der PIs auf die SD: 71 % der Befragten gaben Zeichen einer SD seit Beginn der ART an (PI: 71 %, ohne PI: 65 %, ohne PI seit über 4 Wochen: 74 %). Bedeutsamerweise hatten 18 % die Beschwerden schon vor der HIV-Infektion und 33 % vor dem Start der ART. In einer Untersuchung von Cove (2004) stieg der Anteil von HIV positiven MSM mit ED von 38 auf 51 %, wenn Kondome benutzt wurden. Neuere Untersuchungen unterstreichen eindrucksvoll den positiven Effekt der Testosteron-Substitution bei HIV-infizierten, hypogonadalen Männern (Rabkin 2000, Grinspoon 1998). Ein Testosterondefizit kann Gewichtsverlust, Verlust der Muskelmasse, Osteopenie sowie Depressionen verursachen (Grinspoon 1996, Huang 2001, Rietschel 2000).

Diagnose

Die Basisdiagnostik umfasst eine Sexual-, Sozial- und Familienanamnese und eine lückenlose Medikamenten- bzw. Drogen-Anamnese. Eine vollständige körperliche Untersuchung ist obligat. Die Diagnostik wird komplettiert durch Blutparameter, wobei dem Testosteron zur Bestimmung der endokrinen Hodenfunktion zentrale Bedeutung zukommt. Da nur das so genannten freie Testosteron biologisch aktiv ist, andererseits die direkte Bestimmung des freien Anteils problematisch ist, empfiehlt sich der berechnete Index des freien Testosterons (www.issam.ch).

Bei nachgewiesenem Testosteronmangel sind LH und FSH aus dem Serum zu bestimmen, bei Verdacht auf sekundären Hypogonadismus ein Androloge hinzuzuziehen. Als gering invasives Diagnostikum gilt die Messung der nächtlichen Erektionen (nokturne penile Tumeszenz-Messung, NPT). Als Normwerte können 3–6 Erektionen/Nacht von mindestens 10-minütiger Dauer und einer mindestens 70%igen Rigidität gelten. Die Frage nach erhaltenen morgendlichen Erektionen kann als wegweisendes Kriterium der Sexualanamnese dienen.

Die weiterführende andrologische Diagnostik umfasst die Sonographie des Skrotums und ein MRT der Sella turcica. Vaskuläre Diagnostik (Dopplersonographie

des Penis, Pharmakokavernosographie), und neurophysiologische Verfahren (z. B. Sphinkter- und N. pudendus-EMG) bleiben dem urologischen Spezialisten vorbehalten.

Tabelle 2: Labordiagnostik bei erektiler Dysfunktion

Spezielle Hormondiagnostik	Umgebungsdiagnostik
Testosteron (freies Testosteron)	Blutbild
LH	BZ, HbA1c
FSH	Cholesterin (einschl. HDL, LDL)
Ggf. LHRH-Test	Triglyzeride
Ggf. HCG-Test	Fakultativ: TSH
Fakultativ: Prolaktin, PSA	Urin-Status

Therapie der sexuellen Dysfunktion

Die Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren: Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) haben die Therapie der ED erheblich verbessert. Sie sind einfach einzunehmen, wirksam und verträglich (Waldkirch 2005). PDE-5-Inhibitoren müssen allerdings, von wenigen und zeitlich begrenzten Ausnahmen bei einigen Privatkassen abgesehen, von den Patienten selbst bezahlt werden. Alternative Verfahren wie die intrakavernöse Schwellkörperautoinjektion oder die intraurethrale Applikation vasoaktiver Prostaglandine sind damit eindeutig in den Hintergrund getreten. Auch chirurgische Interventionen wie penile Venenchirurgie, Revaskularisations-Chirurgie oder Prothetik spielen heute keine Rolle mehr.

Für HIV-Behandler ist es wichtig, die Interaktionen zwischen PDE-5-Inhibitoren und HAART (PIs, Delavirdin) zu kennen. Über eine Inhibition des Cytochrom P450-Enzymsystems werden die Wirkspiegel der PDE-5-Inhibitoren deutlich erhöht – eine eindringliche Aufklärung des Patienten ist gefordert. Insbesondere bei geboosterten PIs sollte mit einer niedrigen Dosis begonnen werden. Konkret empfehlen wir zu Beginn eine Mini-Testdosis (z. B. eine 1/4 Tablette von Sildenafil 50 mg). Diese kann dann, bei fehlenden Nebenwirkungen, je nach Erfolg gesteigert werden. Eine Reihe Patienten hat bereits mit solchen Mini-Dosen den gewünschten Erfolg. Es gibt aber auch jene, die überhaupt keinen Effekt erzielen (mehrjährige HIV-Infektion, Multimorbidität, psychische Überlagerung). Die zugelassene Maximaldosis sollte nicht überschritten werden. Die gleichzeitige Einnahme von nitrat- bzw. nitrit-haltigen Substanzen (Molsidomin; „Poppers“) und PDE-5-Hemmern ist kontraindiziert, da es zu schweren Herz-Kreislauf-Dysregulationen mit therapieresistenten Hypotonien kommen kann.

Sexuelle Aktivität ist körperlich anstrengend und kann das kardiovaskuläre System belasten. Im Zweifelsfall ist es ratsam, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, insbesondere schwere kardiovaskuläre Erkrankungen wie eine instabile Angina pectoris auszuschließen (Deutsche Gesellschaft für Urologie 2001).

Apomorphin, ein zentral wirksamer Dopaminrezeptoragonist, ist deutlich weniger wirksam und kaum noch von Bedeutung. Er ist nur zu erwägen bei Patienten mit einer Kontraindikation für PDE-5-Inhibitoren (APO-go Ampullen, max. 100 mg/die s.c.). Apomorphin scheint v. a. bei psychogener sowie leichter organischer ED hilf-

reich zu sein. Verschiedene pflanzliche Substanzen (Yohimbin, Maca, Turnera diffusa) haben ebenfalls einen positiven Einfluss auf die sexuelle Erlebnisfähigkeit. Systematische Untersuchungen fehlen jedoch. Bei diesen Substanzen ist kaum mit Nebenwirkungen zu rechnen, ein Monitoring möglicher Interaktionen mit der HAART ist ratsam. Bei psychosozialen Problemen, Beziehungskonflikten oder depressiver Entwicklung ist eine psychotherapeutische Begleitung und bzw. sexualmedizinische Beratung angeraten.

PDE-5-Inhibitoren

Sildenafil (Viagra®): wurde als erster PDE-5-Inhibitor zugelassen. Es ist in einer Dosierung von 25, 50 und 100 mg erhältlich. Der Wirkeintritt liegt bei 12-40 Minuten (im Mittel 25), kann aber durch die Einnahme einer fettreichen Mahlzeit oder Alkoholgenuss verzögert werden. Die maximale Konzentration ist nach ca. einer Stunde erreicht, die Wirkdauer liegt bei ca. 8–12 Stunden. Die Ansprechrate unter sexueller Stimulation ist abhängig von der Ätiologie der ED, und variiert zwischen 43 und 83 %. Häufigste Nebenwirkungen sind Cephalgien (11 %), Gesichtsrötung (11 %), Dyspepsie (3 %), Schwindel (3 %), Rhinitis (2 %), sowie Farbsehstörungen (1 %). Nach bisherigen Untersuchungen besteht unter Sildenafil keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Angina pectoris, Myokardinfarkt oder Todesfälle.

Vardenafil (Levitra®): wurde 2003 in Deutschland zugelassen und hemmt die Phosphodiesterase 5 bzw. die Hydrolyse von cGMP zehnfach stärker als Sildenafil, allerdings ist die Bioverfügbarkeit mit 15 % gering. Vardenafil ist in einer Dosierung von 10 und 20 mg erhältlich. Der Wirkungseintritt wird nach ca. 15-30 Minuten erreicht, die maximale Plasmakonzentration nach durchschnittlich 60 min. Die klinische Wirkung kann bis zu 12 Stunden betragen, in plazebokontrollierten Studien wurden Ansprechraten bezüglich eines erfolgreichen Geschlechtsverkehrs mit Samenerguss von ca. 75 % erreicht. Vardenafil war auch von Patienten mit gleichzeitiger antihypertensiver Therapie wirksam und verträglich. Als Nebenwirkungen sind – ähnlich wie bei Sildenafil – Cephalgien (10-21 %), Hautrötung (5-13 %), Dyspepsie (1-6 %) sowie Rhinitis (9-17 %) zu erwähnen.

Tadalafil (Cialis®): wurde ebenfalls im Jahre 2003 zugelassen. Dosen von 10 und 20 mg sind erhältlich. Im Vergleich zu den anderen PDE-5-Inhibitoren findet sich bei Tadalafil eine maximale Plasmakonzentration nach 2 Stunden, die Wirkung tritt nach 15-20 Minuten ein. Da die Plasmahalbwertszeit ca. 17,5 Stunden beträgt, können Ansprechzeiten bis zu 36 Stunden vorkommen. Eigene Beobachtungen deuten darauf hin, dass vor allem dieser Umstand die Beliebtheit von Tadalafil in der schwulen Szene fördert („weekend pill“).

Zu den am häufigsten genannten Nebenwirkungen zählen Cephalgien (7-21 %), Dyspepsie und Sodbrennen (1-17 %), Myalgien (3-7 %), Rückenschmerzen (4-9 %), Rhinitis (5 %) und Gesichtsrötung (1-5 %). Klinische Einflüsse auf das kardiovaskuläre System konnten nicht beobachtet werden, eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten war in allen Studien nicht nachweisbar. Neuerdings weisen einige Studien bei MSM auf die Korrelation von Drogeneinnahme, Einnahme von PDE-5-Inhibitoren und riskantem Sexualverhalten hin (Swearingen 2005, Jackson 2005, Spindler 2006).

Testosteron

Bei nachgewiesenem Testosteronmangel und klinischer Symptomatik ist die Substitutionstherapie indiziert. In Frage kommen intramuskuläre Injektionen (Testosteron Depot 250 mg i.m. im Abstand von 14 bis 21 Tagen) oder aber die Applikationsform als Gel (z. B.: Testogel 25 mg/50 mg tgl.). Die perorale Substitution ist möglich (z. B. Andriol Testocaps), hat sich jedoch im klinischen Alltag nicht bewährt. Neuerdings empfiehlt sich die Depot-Injektion von 1000 mg Testosteronundecanoat (Nebido) im Abstand von 3 Monaten mit einer Aufsättigungsdosis 6 Wochen nach Initialgabe. Die Vorteile der Depotinjektion liegen in den gleichmäßigeren Serumkonzentrationen. Es sei darauf hingewiesen, dass durch die Testosteron-Gabe ein Carcinoma in situ der Prostata im Wachstum gefördert wird. Eine PSA-Kontrolle erscheint vor und während (1x/Jahr) der Therapie ratsam, wird jedoch nicht von der Krankenkasse übernommen. Bei positiver Familienanamnese ist zudem ein urologisches Konsil vor Beginn der Substitution ratsam. Als relevante Nebenwirkungen können Haarausfall, Hautreizungen (beim Gel!), Leberwert- und Lipiderhöhungen im Serum, eine Polyglobulie und Wasserretention im Gewebe vorkommen.

Literatur

1. Braun M, Wassmer G, Klotz T et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the ´Cologne Male Survey´. International Journal of Impotence Research 2000; 12: 305-11. http://amedeo.com/lit.php?id=11416833
2. Collazos J, Martinez E, Mayo J et al. Sexual Dysfunction in HIV-infected Patients Treated with highly active antiretroviral therapy. JAIDS 2002; 31:322-26. http://www.medscape.com/viewarticle/449091
3. Colson AE, Keller MJ, Sax PE at al. Male sexual dysfunction associated with antiretroviral therapy. J Acquir. Im. Defic. Syndr. 2002; 30:27-32. http://amedeo.com/lit.php?id=12048360
4. Cove J, Petrak J. Factors associated with sexual problems in HIV-positive gay men. Int. J. STD & AIDS 2004; 15: 732-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15537458
5. Crum NF, Furtek KJ, Olson PE et al. A Review of Hypogonadism and Erektile Dysfunction Among HIV-Infected Men During the Pre- and Post-HAART Eras: Diagnosis, Pathogenesis, and Management. AIDS Patient Care STDS 2005; 19:655-71. http://amedeo.com/lit.php?id=16232050
6. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien: Diagnostik und Therapie von Libido- und Erektionsstörungen 2001. http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/043-031.htm
7. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichritou DG et al. Impotence and it´s medical and psychosozial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151: 54-61. http://amedeo.com/lit.php?id=8254833
8. Goggin K,.. et al. The relationship of mood, endocrine, and sexual disorders in HIV+ women: an exploratory study. Psychosom Med 1998; 60:11-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9492233
9. Grinspoon S, Corcoran C, Askari H et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998; 129:18-26. http://amedeo.com/lit.php?id=9652995
10. Huang JS, Wilkie SJ, Sullivan MP et al. Reduced bone density in androgen-deficient women with acquired immune deficiency syndrome wasting. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:3533-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11502775
11. Jackson G. PDE 5 inhibitors and HIV risk: current concepts and controversies. http://amedeo.com/lit.php?id=16236072
12. Lallemand F, Salhi Y, Linard F et al. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving highly active antiretroviral therapy combinations with and without protease inhibitors. JAIDS 2002; 30: 187-90. http://amedeo.com/lit.php?id=12045681
13. Lamba H, Goldmeier D, Mackie NE, Scullard G et al. Antiretroviral therapy is associated with sexual dysfunction and with increased serum oestradiol levels in men. Int J STD AIDS 2004; 15:234-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15075015
14. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993;270:83-90. http://amedeo.com/lit.php?id=8510302
15. Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. AIDS 2004; 15:1019-23. http://amedeo.com/lit.php?id=11399984
16. Shabsigh R et al. Erectile dysfunction as a predictor for metabolic syndrome. Results from the Massachusetts male aging study (MMAS). Abstract 1236, 100. Annual meeting of the Am. Urol. Association 2005, San Antonio
17. Spindler H, et al.Use of Viagra and crystal methamphetamin and high risc sexual behaviour. XVI IAC, Toronto 2006, #MOPE0342
18. Swearingen SG, Klausner JD. Sildenafil use, sexual risk behavior, and risk for sexually transmitted diseases, including HIV infection. Am J Med 2005; 118:569-70 http://amedeo.com/lit.php?id=15922685
19. Tindall B, Forde S, Goldstein D et al. Sexual dysfunction in advanced HIV disease. Aids Care 1994; 6:105-7. http://amedeo.com/lit.php?id=8186272
20. Waldkirch E, Schultheiss D, Ückert S et al. Therapie der erektilen Dysfunktion. In Truß MC, Stief CG, Machtens S et al. (Hrsg.): Pharmakotherapie in der Urologie. Berlin – Heidelberg: Springer Verlag 2005: 342-52

34. HIV und Kinderwunsch

Ulrike Sonnenberg-Schwan, Michael Weigel

Einleitung

HAART verlängert nicht nur das Leben. Auch die Lebensqualität wird verbessert, Lebensperspektiven ausgeweitet. Dazu gehört häufig auch der Wunsch, eine Familie zu gründen. Der Wunsch nach einem eigenen Kind ohne Risiko der HIV-Übertragung auf Partner oder Kind ist inzwischen in vielen – industrialisierten – Ländern realisierbar geworden. Zur Akzeptanz des Kinderwunsches von Frauen mit HIV/AIDS hat nicht zuletzt die Senkung der materno-fetalen Infektionsrate auf unter 2 % beigetragen.

Die Optionen zur Verwirklichung des Kinderwunsches reichen vom ungeschützten Geschlechtsverkehr bis zur assistierten Reproduktion. Priorität sollte die Verhinderung der Infektion des nicht infizierten Partners und des Kindes haben.

Die „durchschnittlichen Transmissionsraten", die gelegentlich für den ungeschützten Geschlechtsverkehr angegeben werden, sind im individuellen Beratungsfall wenig hilfreich. Sie hängen ab von Viruslast und eventuell vorhandenen genitalen Infektionen. Konsistenter Kondomgebrauch in HIV-diskordanten Partnerschaften kann das Transmissionsrisiko zwar senken (um 85 %; Davis 1999), aber nicht auf Null reduzieren. So fand Gilling-Smith (2000) bei 92 HIV-diskordanten Paaren, die den Ovulationszeitpunkt bestimmen ließen, um gezielt eine Schwangerschaft herbeizuführen, eine Transmissionsrate von 4 %. Transmissionen ereigneten sich allerdings nur bei Paaren, die auch außerhalb der „fruchtbaren Zeit" ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten. Semprini (2005) beschreibt eine Infektion bei einer von 56 Frauen, die – nach erfolglosen Versuchen der assistierten Reproduktion mit aufbereitetem Sperma – durch ungeschützten Geschlechtsverkehr schwanger wurden.

In der Praxis werden daher folgende Wege empfohlen:

- Künstliche Befruchtung oder Selbstinsemination, falls die Partnerin HIV-infiziert ist.
- Assistierte Reproduktion mit aufbereitetem Sperma, falls der Partner HIV-infiziert ist. Dadurch wird nach bisherigen Erkenntnissen die Infektionsgefahr auf ein nur noch theoretisches Risiko reduziert.

In zahlreichen Ländern wird heute der gleichberechtigte Zugang von Menschen mit und ohne HIV-Infektion zu Maßnahmen der assistierten Reproduktion gefordert. Er ist zum Teil schon gesetzlich (z.B. in Frankreich) oder in Leitlinien (z.B. in den USA, siehe auch Al-Khan 2003) festgeschrieben.

In Deutschland führt der Weg zum Kind in der Regel über die assistierte Reproduktion, bei HIV-positiven Frauen ohne Fertilitätsstörungen über die Selbstinsemination. Die Zugangsmöglichkeiten für Männer oder Frauen mit HIV/AIDS unterscheiden sich allerdings immer noch deutlich: Wesentlich mehr reproduktionsmedizinische Einrichtungen sind bereit, Paare bei HIV-Infektion des Mannes zu behandeln als bei einer HIV-Infektion der Frau.

Die Aufbereitung des Spermas HIV-positiver Männer wurde 1987 zum ersten Mal publiziert (Semprini 1987). 1989 wurden in Italien und 1991 in Deutschland die

ersten Inseminationen HIV-negativer Frauen mit dem aufbereiteten Sperma ihrer HIV-infizierten Partner vorgenommen. Seither wurden in zahlreichen Ländern Zentren gegründet, um betroffenen Paaren – neben der reproduktionsmedizinischen Behandlung in IVF-Zentren – psychosoziale und medizinische Beratung und Unterstützung anzubieten. Daten zur Sicherheit reproduktionsmedizinischer Behandlungen mit aufbereitetem Sperma werden immer umfangreicher: In Italien wurden von 1989 bis 2005 unterschiedliche Methoden bei 732 HIV-negativen Frauen in über 2.500 Zyklen eingesetzt. CREAThE, ein europäischer Zusammenschluss reproduktionsmedizinischer Zentren, überblickt inzwischen Daten aus 3.864 Zyklen (Semprini 2005). In keinem Fall wurde von einer Serokonversion der Mutter berichtet. Auch amerikanische Studien weisen auf Sicherheit und Effektivität der Methoden hin (Pena 2003, Sauer MV 2005).

Optimierung und Standardisierung der Spermaaufbereitung sowie die Testung gewährleisten heute ein Höchstmaß an Sicherheit. Paare, bei denen nur der Mann HIV-positiv ist, werden in Deutschland in mehreren reproduktionsmedizinischen Einrichtungen behandelt. Zur Etablierung der Methode trugen auch die Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur assistierten Reproduktion bei HIV-diskordanten Paaren bei (Weigel 2001). Die meisten Paare suchen wegen ihres Kinderwunsches zunächst das HIV-spezifische Beratungs- und Behandlungssystem auf. Im Folgenden werden Vorschläge für das mögliche Vorgehen aufgezeigt.

Erstberatung

Die erste Beratung – möglichst mit beiden Partnern - sollte neben der ausführlichen Information zur Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten auch die psychosoziale und materielle Situation sowie die aktuelle Problemlage berücksichtigen, ferner die Unterstützung durch Ursprungsfamilie und Freundeskreis sowie die Lebensplanung und Zukunftsperspektive als Familie. Es empfiehlt sich die Kooperation mit Einrichtungen des AIDS-Beratungssystems, Organisationen in der Migrationsarbeit oder Selbsthilfegruppen - vor allem, wenn in einer reproduktionsmedizinischen Einrichtung keine Möglichkeit einer psychosozialen Beratung besteht. In mehreren europäischen Projekten zur assistierten Reproduktion bei HIV-Infektion sind Psychologen/Psychologinnen fester Bestandteil der multidisziplinären Teams (Ohl 2005). Belastungen, die im Zusammenhang mit Diagnostik und Behandlung auftreten können, sollten ebenso ernst genommen werden wie Ängste und Befürchtungen der Paare. Hierzu zählt zum Beispiel die Angst vor Befunden, die eine reproduktionsmedizinische Behandlung aussichtslos erscheinen lassen. Als sehr belastend empfinden Paare das Anzweifeln ihrer Motive oder der Berechtigung und Angemessenheit ihres Kinderwunsches (Sonnenberg-Schwan 2005).

Ist die Frau HIV-infiziert, sollten vor Beginn der reproduktionsmedizinischen Behandlung auch die Prophylaxe der vertikalen Transmission, die antiretrovirale Therapie während der Schwangerschaft und mögliche Umstellungen einer HAART thematisiert werden. Die Angst vor negativen Auswirkungen der antiretroviralen Therapie führt bei einigen Paaren zur Entscheidung gegen eine reproduktionsmedizinische Behandlung (Frodsham 2004).

Kinderwunsch bei HIV-Infektion des Mannes

Grundlagen der Aufbereitung des Spermas

Das Nativ-Ejakulat besteht hauptsächlich aus drei Fraktionen: Spermatozoen, Seminalplasma und nukleären Begleitzellen. HIV-Progenom und Virus wurden bisher im Seminalplasma und den nukleären Begleitzellen (Vorläuferzellen der Spermatogenese und weiße Blutzellen) nachgewiesen, in Einzelfällen auch in immobilen Spermien. Eine zunehmende Zahl von Studien weist aber darauf hin, dass vitale, motile Spermazellen nicht als Virusträger in Betracht kommen (Weigel 1999, Pena 2003, Gilling-Smith 2003, Anderson 2005).

Motile Spermien können durch standardisierte Aufbereitungstechniken isoliert werden: Zunächst werden durch Dichtegradientenzentrifugation die Spermien vom Seminalplasma und der Begleitzellfraktion getrennt. Nach zwei Waschschritten, bei denen das Pellet jeweils in frischem Kulturmedium resuspendiert und erneut zentrifugiert wird, wird es abschließend mit Kulturmedium überschichtet und die Probe für 20 bis 60 Minuten bei 37°C inkubiert. In dieser Zeit reichern sich die motilen Spermien in der oberen Grenzschicht an („swim-up"). Um eine Kontamination mit viralen Partikeln mit größtmöglicher Sicherheit auszuschließen, wird ein Teil der aufbereiteten Probe mittels ultrasensitiver Verfahren (PCR, NASBA) untersucht (Weigel 2005 Gilling-Smith 2003). Die Nachweisgrenze der sensitivsten Methode liegt derzeit bei 10 Kopien/ml. Bis zum Vorliegen des Testergebnisses ist in der Regel eine Kryokonservierung der aufbereiteten Spermienprobe notwendig.

Anderson (2005) kam nach mehreren Studien zur Effektivität verschiedener Aufbereitungsverfahren zu dem Schluss, dass die Kombination von Dichtegradientenzentrifugation und Swim-up die Konzentration von HIV-1 im Sperma um das 10.000fache reduziert. Mit der in einigen Zentren inzwischen angewandten „Double Tube"-Methode kann sogar eine 100.000fache Reduktion erreicht werden.

Die Spermaaufbereitung ist somit eine sehr effektive Methode der Risikominderung. Ein theoretisches Restrisiko bleibt allerdings bestehen.

Reproduktionsmedizinische Behandlung

Entscheidet sich ein Paar nach eingehender Beratung für eine reproduktionsmedizinische Behandlung, erfolgt in interdisziplinärer Kooperation eine umfassende Diagnostik (Weigel 2001, Tabelle 1), und zwar am besten ortsnah. Inzwischen bieten mehr als zwölf reproduktionsmedizinische Zentren in Deutschland reproduktionsmedizinische Unterstützung bei HIV-Diskordanz an (siehe Adressen unten).

Anschließend oder parallel dazu nimmt das Paar mit der in Frage kommenden reproduktionsmedizinischen Einrichtung Kontakt auf, wo die weiteren Schritte von der Aufbereitung und Testung des Spermas bis zur Kinderwunschbehandlung durchgeführt werden (Weigel 2005).

Bei HIV-diskordanten Paaren werden die aufbereiteten getesteten Spermien in drei verschiedenen Verfahren eingesetzt: Von der intrauterinen Insemination (IUI), bei der die aufbereiteten Spermien wenige Stunden vor dem Eisprung mit einem dünnen Katheter in Gebärmutter und Eileiter eingebracht werden, über die in-vitro-Fertilisation (IVF) bis zum aufwendigsten Verfahren, der intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI). IVF und ICSI sind Verfahren der extrakorporalen Befruchtung, die Eizelle wird also außerhalb des Mutterleibes befruchtet.

Um Kosten und Zeitaufwand zu minimieren, sollten alle notwendigen Untersuchungen und Behandlungen (Zyklusmonitoring, Hormonsubstitution) in Kooperation vor Ort durchgeführt werden.

Tabelle 1: Basisdiagnostik beider Partner bei HIV-Diskordanz

Anamnese	**Medizinische und psychosoziale Vorgeschichte**
Gynäkologische Diagnostik	Palpation, Sonografie, Tubenfaktorprüfung (ggf. Hysteroskopie)
	Basaltemperaturkurve, ggf. endokrinologische Diagnostik
	Zervixabstriche (Zytologie, pathogene Keime)
	Serologie (Röteln, TPHA, Varizella-Zoster, HBV, HCV)
HIV-spezifische/allgemeinmedizinische Diagnostik	HIV-assoziierte Symptome und Begleiterkrankungen
	Blutbild, GOT, GPT, γ-GT, Blutglukose, Kreatinin
	Ultrasensitive HIV-PCR, CD4/CD8-Zellen
	HIV-Antikörpertest des seronegativen Partners
Andrologische Diagnostik	Spermiogramm, Ejakulatkultur
	Serologie (HBV, HCV)

Die Wahl der Methode richtet sich nach den gynäkologischen und andrologischen Befunden sowie den Wünschen des Paares. Voraussetzung für die Behandlung ist die Eheschließung.

Mehrere Studien belegen, dass die Spermaqualität HIV-positiver Männer im Vergleich zu HIV-negativen Männern häufig eingeschränkt ist (Dulioust 2002, Nicopoullos 2004). Die Kryokonservierung des Spermas kann zu einer weiteren Reduzierung der Spermaqualität führen, so dass in vielen Fällen ICSI der Erfolg versprechendste Ansatz ist.

Über folgende wichtige Aspekte sollten die Paare aufgeklärt werden:

Auch mit den aufwendigsten Verfahren ist eine Virusübertragung auf die gesunde Partnerin nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen. Das Risiko ist allerdings hypothetisch und nicht mehr bezifferbar.

Aufwand und Belastung für das Paar, aber auch die Kosten unterscheiden sich je nach Verfahren deutlich: Eine einzelne Behandlung kann zwischen 400 und 5.000 Euro kosten. Aufgrund einer Richtlinie des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen sind die Kassen nicht zur Übernahme der Kosten für eine reproduktionsmedizinische Behandlung verpflichtet, wenn einer der beiden Partner HIV-positiv ist. Seit dem 01.01.2004 werden bei Paaren mit Fertilitätsstörungen nur noch 50 % der Kosten einer künstlichen Befruchtung für maximal drei Behandlungsversuche erstattet. Paare, bei denen eine HIV-Infektion diagnostiziert wurde, bleiben auch von dieser Regelung ausgeschlossen. Kostenerstattungen bei HIV-Infektion sind selten, in Einzelfällen aber im Rahmen von Kulanzregelungen möglich. Eine Unterstützung des Paares seitens des reproduktionsmedizinischen Zentrums bei den Verhandlungen mit der Krankenkasse ist ratsam.

Allerdings können auch die aufwendigsten Techniken einen Behandlungserfolg selbst nach mehreren Behandlungen nicht garantieren.

Eher selten entscheiden sich Paare für eine heterologe Insemination (Befruchtung mit dem Samen eines Spenders), wenn beim HIV-positiven Partner gravierende Fertilitätsstörungen eine assistierte Reproduktion mit aufbereitetem Sperma unmöglich machen.

Paare, bei denen ein Partner HIV-infiziert ist, haben in Deutschland – wie auch andere Menschen mit schweren chronischen Erkrankungen – so gut wie keine Chance auf eine Adoption.

Kinderwunsch bei HIV-Infektion der Frau

Liegen bei einer HIV-positiven Frau keine Fertilitätshindernisse vor, kann das Paar eine Selbstinsemination versuchen. Empfohlen werden auch hier zuvor Fertilitätsabklärung und infektiologische Diagnostik. Maßnahmen, die lediglich einen physiologischen Zustand wieder herbeiführen (z. B. ovarielle Stimulation – unter Vermeidung einer Mehrlingsschwangerschaft – oder auch Refertilisierung nach einer früheren Sterilisation) werden als vertretbar angesehen.

Der erste Schritt ist die Bestimmung des Ovulationszeitpunkts (z. B. mittels kontrazeptiver Computersysteme oder Zyklotest-Stäbchen). Bei regelmäßigem Zyklus empfiehlt sich die Führung einer Basaltemperaturkurve (ab etwa drei Monate vor Beginn der Selbstinsemination). Im Einzelfall kann es notwendig sein, die Ovulation medikamentös zu unterstützen.

Eine Selbstinsemination sollte nicht öfter als zweimal pro Zyklus versucht werden, da bei häufigeren Versuchen der Gehalt des Ejakulats an reifen motilen Spermien geringer wird. Außerdem kann das Paar durch Planungsaufwand und Termindruck einer verstärkten psychischen Belastung ausgesetzt sein.

Zur Insemination selbst wird das Ejakulat entweder mit einem invertiert eingeführten spermizidfreien Kondom – nach geschütztem Geschlechtsverkehr – oder z. B. mittels Portiokappe, Vaginalapplikator oder Spritze in die Vagina eingebracht.

Fertilitätsstörungen

Fertilitätsstörungen treten bei HIV-positiven Frauen häufiger auf als bei Frauen in der Allgemeinbevölkerung, z.B. infolge von Infektionen des oberen Genitaltraktes (Sobel 2000) oder nach Eingriffen wegen cervikaler intraepithelialer Neoplasien (Gilles 2005). In diesen Fällen kommen – je nach Art der Einschränkung – ebenfalls Methoden der assistierten Reproduktion in Betracht. Mehrere Studien weisen auf eine erhöhte Rate von Fertilitätsstörungen (Ohl 2005) und eine geringere Erfolgsrate im Vergleich zum HIV-negativen Kontrollkollektiv hin (Coll 2006) hin. Als Ursache kommt eine Depletion der mitochondrialen DNA in den Eizellen in Frage (Garrabou 2006). Gesicherte Daten zu Zusammenhängen zwischen HAART und Fertilitätsstörungen bei Frauen gibt es bisher nicht (van Leeuwen 2006).

In Deutschland besteht trotz der Überwindung haftungsrechtlicher Bedenken nur eine geringe Bereitschaft zur reproduktionsmedizinischen Unterstützung HIV-positiver Frauen. Hinzu kommt, dass das deutsche Embryonenschutzgesetz und die Bestrebung, Mehrlingsschwangerschaften bei HIV-positiven Frauen zu vermeiden, die Anzahl und den Reifezustand der Embryonen, die transferiert werden können, begrenzen und damit die Erfolgsrate bei IVF und ICSI deutlich einschränken. Da die Paare ohnehin in der Regel ihre Behandlungen selbst bezahlen müssen, wählt

eine Reihe von Frauen den Weg in erfahrene kooperierende Zentren, z.B. in Straßburg oder Brüssel. In jedem Fall empfiehlt sich eine vorherige Kontaktaufnahme, da die Zugangsvoraussetzungen sehr unterschiedlich sind.

Auch im Rahmen des "Integrierten Versorgungsmodells für HIV-infizierte Frauen mit Kinderwunsch und Schwangerschaft" am Praxiszentrum Kaiserdamm in Berlin (Gölz 2003) wird die reproduktionsmedizinische Behandlung angeboten. Informationen sind über die Internetseiten der DAGNÄ abrufbar.

Kinderwunsch bei HIV-Infektion beider Partner

Auch HIV-konkordante Paare suchen wegen ihres Kinderwunsches inzwischen häufiger Beratung und Unterstützung. Fertilen Paaren wird meist der ungeschützte Geschlechtsverkehr – nur zum Ovulationszeitpunkt – nahegelegt.

Wenn wegen Fertilitätsstörungen eine Schwangerschaft ohne ärztliche Unterstützung nicht möglich ist, besteht in Einzelfällen ebenfalls am Praxiszentrum Kaiserdamm in Berlin eine Möglichkeit zur Behandlung. Die Paare können sich auch an Projekte im europäischen Ausland, z. B. in Belgien, Frankreich und Spanien wenden.

Psychosoziale Aspekte

Erfahrungen aus der langjährigen Betreuung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch zeigen, dass eine vorausgehende und begleitende psychosoziale Beratung wichtig ist:

Fast ein Drittel der Paare entscheidet sich nach eingehender Beratung gegen die Verwirklichung des Kinderwunsches. Häufig steht hinter diesem Wunsch die Suche nach alternativen Lebensperspektiven.

Bleiben Enttäuschung und Frustration über Misserfolge unbearbeitet, sehen Paare manchmal als einzige Möglichkeit das riskante Ausweichen auf ungeschützten Geschlechtsverkehr.

Eine psychiatrische Komorbidität (z. B. Substanzabhängigkeit, Psychosen) bei einem der Partner kann zumindest einen Aufschub der reproduktionsmedizinischen Behandlung begründen.

Sehr häufig übersehen wird die zentrale Bedeutung der Elternschaft für MigrantInnen. Sprach- und Verständnisprobleme auf beiden Seiten, die Nichtwahrnehmung kultureller Hintergründe und fehlende Akzeptanz von „fremden“ Lebensstilen und –perspektiven können zu Gefühlen von Diskriminierung, Isolation, Hilflosigkeit und Verzweiflung führen.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Erfahrungen der letzten Jahre belegen die Sicherheit der assistierten Reproduktion mit aufbereitetem Sperma HIV-positiver Männer. Eine wachsende Zahl von reproduktionsmedizinischen Zentren bietet die Behandlung inzwischen an. HIV-positive Frauen haben allerdings in Deutschland nach wie vor sehr viel seltener Zugang zu Fertilitätsdiagnostik, Beratung und Behandlung. Die Gleichbehandlung von Menschen mit HIV, unabhängig vom Geschlecht, mit von anderen lebensbe-

drohlichen Erkrankungen betroffenen Paaren wird auch international immer häufiger eingefordert.

Problematisch ist der Ausschluss von Menschen mit HIV/AIDS aus der Kostenerstattungspflicht der Krankenkassen für eine reproduktionsmedizinische Behandlung. Nur die wenigsten Paare mit Kinderwunsch sind in der Lage, die meist erheblichen Kosten für einen oder mehrere Behandlungszyklen zu tragen. Viele Paare können allein aus diesem Grund ihren Kinderwunsch nicht verwirklichen.

Der Weg ins Ausland ist nicht ohne Risiko: Die von einigen Zentren berichtete hohe Erfolgsrate wird mit einer erhöhten Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften, den damit verbundenen geburtshilflichen Risken und größeren gesundheitlichen Belastungen der Patientin erkauft. Ist die Frau HIV-positiv, steigt auch das Risiko einer vertikalen Transmission. Für einige Zentren gehört es daher zum Standard, Mehrlingsschwangerschaften weitgehend auszuschließen (Ohl 2005).

Ein neuer Behandlungsansatz ist die so genannte Prä-Expositionsprophylaxe bei negativen Partnerinnen HIV-positiver Männer. Eine erste Studie wurde in 2005 in der Schweiz initiiert (Vernazza 2005). Nur während der fruchtbaren Tage führen die Paare ungeschützten Geschlechtsverkehr durch. Zwei Stunden vor dem Verkehr nimmt die Frau eine Tablette Tenofovir ein. Zusätzlich appliziert sie in den ersten fünf Tagen ihres Zyklus ein Östradiol-Gel vaginal. Grundlage hierfür ist die Annahme, dass dadurch die Vaginalschleimhaut unempfindlicher für Verletzungen wird. Die Viruslast der Partner sollte durch eine geeignete Therapie möglichst unter 1.000 Kopien gesenkt werden. Die Akzeptanz des Verfahrens bei den Paaren ist hoch, die Schwangerschaftsrate nach ersten Ergebnissen doppelt so hoch wie bei der Insemination mit aufbereitetem Sperma (Vernazza 2006). Die Forschungsergebnisse sind allerdings noch als vorläufig zu bezeichnen. Dringender Bedarf besteht nahezu europaweit für Angebote der psychosozialen Beratung und Unterstützung.

Adressen

Die reproduktionsmedizinische Behandlung bei HIV-positivem Partner ist in Deutschland in mehreren Zentren möglich (u.a. Berlin, Bielefeld, Düsseldorf, Freiburg, Gießen, Mannheim, München, Rottenburg). Weitere Informationen, auch zur Behandlung HIV-positiver Frauen, bei:

Ulrike Sonnenberg-Schwan, Tel.: 089/43766972

sowie

Prof. Dr. med. Michael Weigel
Leopoldina-Krankenhaus, Frauenklinik, Gustav-Adolf-Str. 8, 97422 Schweinfurt
Tel.: 09721/720-2130, Email: mweigel@leopoldina.de

Informationen zur assistierten Reproduktion bei Frauen mit HIV/AIDS auch bei:

Dr. med. Jörg Gölz
Praxiszentrum Kaiserdamm, Kaiserdamm 24, 14057 Berlin-Charlottenburg
Tel.: 030/30113999

Literatur

1. Al-Khan A, Colon J, Palta V, et al. Assisted reproductive technology for men an women infected with human immunodeficiency virus type 1. Clin Infect Dis 2003; 36: 195-200. http://www.natap.org/2003/feb/020103_7.htm
2. Anderson DJ. Insemination with semen from HIV+ men: Technical considerations. Annual WHIN Meeting and Symposium, June 2005, San Juan, Puerto Rico. http://depts.washington.edu/cfas/WHIN2005_sanjuan/anderson
3. Coll O, Suy A, Figueras F, et al. Decreased pregnancy rate after in-vitro fertilization in HIV-infected women receiving HAART. AIDS 2006; 20:121-3.
4. Dulioust E, Du AL, Costagliola D, et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. Hum Reprod 2002; 17: 2112-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12151446
5. Frodsham LC, Smith JR, Gilling-Smith C. Assessment of welfare of the child in HIV positive couples. Human Reproduction 2004, 19: 2420-3. http://amedeo.com/lit.php?id=15298969
6. Gilling-Smith C. HIV prevention. Assisted reproduction in HIV-discordant couples. AIDS Reader 2000; 10:581-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11068804
7. Gilling-Smith C. Fertility management of HIV-discordant couples. Current Obstetrics & Gynaecology 2003; 13: 307-13
8. Gölz J, Peet JJ, Sydow P. Informationsblatt für HIV-infizierte Menschen mit Kinderwunsch. http://www.dagnae.de, 30.03.2003
9. Minkoff H, Santoro N. Ethical considerations in the treatment of infertility in women with HIV infection. N Engl J Med 2000; 342: 1748-50.
10. Nicopoullos JD, Almeida PA, Ramsay JW, Gilling-Smith C. The effects of HIV on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. Human Reproduction 2004, 19: 2289-97. http://amedo.com/lit.php?id=15242991
11. Ohl J, Partisani M, Wittemer C, et al. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV-infected women with assisted reproduction. Human Reproduction 2005, July 8. http://amedeo.com/lit.php?id=16006462
12. Pena JE, Thornton MH, Sauer MV. Assessing the clinical utility of in vitro fertilization with intracytoplasmatic sperm injection in HIV type 1 serodiscordant couples: report of 113 consecutive cycles. Fertil Steril 2003; 80: 356-62. http://amedeo.com/lit.php?id=12909499
13. Sauer MV. Sperm washing techniques address the fertility needs of HIV-seropositive men: a clinical review. Reproductive BioMedicine Online 2005; 10: 135-140.
14. Semprini AE, Vucetich A, Morandi E, et al. Removal of p18 immunoreactive cells from the semen of HTLV-III/LAV seropositive men. Colloque INSERM 1987; 154:462.
15. Semprini AE. European clinical experience with assisted reproductive technology in HIV-discordant couples. Annual WHIN Meeting & Symposium 2005, San Juan, Puerto Rico. http://depts.washington.edu/cfas/WHIN2005_sanjuan/semprini
16. Sobel JD. Gynecologic infections in human immunodeficiency virus-infected women. Clin Infect Dis 2000, 31:1225-33. http://amedeo.com/lit.php?id=11073756
17. Sonnenberg-Schwan U. Beratung beim Kinderwunsch HIV-infizierter Menschen. In: Bogner, J., Grubert TA(Hrsg.): HIV und Schwangerschaft. 3. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag 2005.
18. Sonnenberg-Schwan U, Weigel M, Jäger H, Hollander L. Die Projekte zur assistierten Reproduktion bei HIV: Zugang, Angebote und Ergebnisse im europäischen Vergleich. In: Hoffmann C, Jäger H (Hrsg.): AIDS – die Auseinandersetzung geht weiter. Verlag moderne industrie 2002: 319-4.
19. Thornton AC, Romanelli F, Collins JD. Reproduction decision making for couples affected by HIV: a review of the literature. Topics in HIV Medicine 2004; 12: 61-6. http://www.iasusa.org/pub/topics/2004/issue2/61.pdf
20. Vernazza PL, Hollander L, Semprini AE et al. HIV-discordant couples and parenthood: how are we dealing with the risk of transmission? AIDS 2006, 20: 635-6. http://amedeo.com/lit.php?id=16470136
21. Vernazza P. Persönliche Mitteilung. November 2006.
22. van Leeuwen E, Prins JM, Jurriaans S, et al. Reproduction and fertility in human immunodeficiency virus type-1 infection. Hum Reprod Update 2006; Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=17099206
23. Weigel M, Kremer H, Sonnenberg-Schwan U, et al. Diagnostik und Behandlung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch. Deutsches Ärzteblatt 2001; 41: 2648-52.
24. Weigel M. Kinderwunsch HIV-diskordanter Paare: Optionen der Reproduktionsmedizin. In: Bogner J, Grubert TA (Hrsg.) HIV und Schwangerschaft. 3. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag 2005.

35. Postexpositionsprophylaxe (PEP)

Thore Lorenzen

Übertragungswege

Die Gefahr der HIV-Transmission besteht, wenn eine Person mit Blut, Samenflüssigkeit oder Vaginalsekret einer HIV-infizierten "Indexperson" in Kontakt kommt. Dabei reicht es nicht, wenn HIV-kontaminierte Körperflüssig-keiten (z. B. Blut) auf die gesunde Haut eines "Opfers" geraten. Eine Übertragung scheint nur möglich, wenn HIV-haltiges Material in den Körper eingebracht wird:

- durch Schnitt- oder Stichverletzungen mit chirurgischen Instrumenten oder Nadeln (z. B. Kanülen)
- durch direkten Kontakt mit geschädigter Haut (Wunden) oder Schleimhäuten
- bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr
- bei gemeinsamen Gebrauch kontaminierter Drogeninjektionsbestecke
- bei der Transfusion von kontaminiertem Blut oder Blutprodukten

Infektionswahrscheinlichkeit

Glücklicherweise ist HIV relativ schwer übertragbar – man rechnet mit einer Übertragungswahrscheinlichkeit von 1:1000 bis 1:100. Zum Vergleich: Die Übertragungswahrscheinlichkeit bei Hepatitis C ist etwa 10 Mal, bei Hepatitis B etwa 100 Mal so hoch.

Die Wahrscheinlichkeit wird durch mehrere Faktoren beeinflusst, darunter u.a. die Menge des eingebrachten Virus und die Dauer der Exposition. So birgt der Kontakt mit Körperflüssigkeiten von hochvirämischen Patienten wahrscheinlich eine höhere Ansteckungsgefahr als von Patienten, deren Viruslast unter einer HAART supprimiert ist. Darüber hinaus kann eine schnelle Entfernung von infektiösem Material z. B. von der Haut oder Schleimhaut durch Abwaschen oder Desinfektion das HIV-Risiko vermutlich verringern.

Bei perkutanem Kontakt (z. B. Nadelstichverletzung) mit HIV-haltigem Blut wird von einer Übertragungswahrscheinlichkeit von ca. 0,3 % ausgegangen. Anhand retrospektiver Daten wurden für die akzidentelle Exposition Multiplikatoren erarbeitet, mit denen ein Infektionsrisiko abgeschätzt werden kann (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Multiplikatoren zur Ermittlung ungefährer Risiken nach HIV-Exposition (Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion 2004)

Art der Exposition	Relatives Risiko
sehr tiefe Stich- oder Schnittverletzungen	16 : 1
frische Blutspuren auf dem verletzenden Instrument	5 : 1
Verletzende Kanüle oder Nadel war zuvor in einer Vene oder Arterie platziert	5 : 1
Indexperson hat hohe Viruslast	6 : 1
Exposition von Schleimhaut	1 : 10
Exposition von entzündlich veränderten Hautpartien	1 : 10

Tabelle 2 zeigt das vermutete Transmissionsrisiko nach anderen Arten von HIV-Expositionen, zum Beispiel bei ungeschütztem Sexualverkehr. Da es zu dieser Thematik aber nur wenige Untersuchungen gibt, variieren die Angaben sehr stark. Das jeweils angegebene Risiko ist daher mit großer Vorsicht zu beurteilen.

HIV breitet sich nicht sofort nach Exposition systemisch aus. Versuche zeigten, dass HIV zumindest an Schleimhäuten zuerst die lokalen immunkompetenten Zellen wie z. B. Langerhans-Zellen infiziert. Danach wandern diese Zellen oder ihre Abkömmlinge in die regionalen Lymphknoten. Erst Tage später sind Viren im Blut nachweisbar. Der Prozess der lokalen Infektion und das Auswandern der Zellen dauern ca. 24 bis 48 Stunden (Spira 1996, Otten 2000). Theoretisch erscheint es also möglich, in diesem Behandlungsfenster medikamentös eine systemische Infektion abzuwenden.

Tabelle 2: Infektionswahrscheinlichkeit bei ungeschützten Sexualkontakten*

Art des (ungeschützten) Kontaktes	Infektionswahrscheinlichkeit je Kontakt
Rezeptiver Analverkehr mit **bekannt** HIV-positivem Partner	0,82 % (0,24 – 2,76)
Rezeptiver Analverkehr mit Partner von **unbekanntem** HIV-Serostatus	0,27 % (0,06 – 0,49)
Insertiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	0,06 % (0,02 – 0,19)
Rezeptiver Vaginalverkehr	0,05 – 0,15 %
Insertiver Vaginalverkehr	0,03 – 5,6 %
Oraler Sex	unbekannt (allerdings Einzelfälle, insbesondere bei Aufnahme von Sperma in den Mund, beschrieben)

*Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur PEP der HIV-Infektion 2004

Wirksamkeit und Grenzen einer PEP

Erste Berichte zum Einsatz von AZT nach Nadelstichverletzungen bei beruflich exponierten Personen stammen schon aus dem Jahr 1989. Eine Analyse retrospektiver Fallkontrollstudien ergab später, dass schon eine Monoprophylaxe die Infektionswahrscheinlichkeit nach Exposition um etwa 80 % senkt (Tokars 1993). Eine Kombination mehrerer Medikamente ist wahrscheinlich noch wirksamer.

Leider sind auch Transmissionen trotz PEP bekannt geworden – sie lassen sich also nicht in jedem Fall verhindern. Bei vielen der beschriebenen Fälle eines PEP-Versagens wurde zwar noch mit einer AZT-Monoprophylaxe behandelt; es gibt aber auch Berichte über den Einsatz von Kombinationstherapien, die eine Transmission nicht verhindern konnten.

Zukünftig wird sich vermutlich auch das Problem der Übertragung von resistenten Virusstämmen stellen – nationale und internationale Studien berichten über zunehmende Übertragungsraten resistenter Viren. Wie man damit umgehen soll, ist derzeit unklar. Eine Resistenzanalyse dauert im günstigsten Fall einige Tage. Selbst wenn diese bei der Indexperson sofort durchgeführt werden würde, käme das Ergebnis zu spät, um die PEP an das Resistenzprofils adaptieren zu können.

Wann besteht eine PEP-Indikation?

Die Indikation zum Einsatz einer PEP sollte von einem in der HIV-Behandlung erfahrenen Arzt beurteilt werden.

Wichtig ist vor allem die Frage, ob die Indexperson tatsächlich HIV-infiziert ist oder ob eine Infektion nur vermutet wird. Bei einem unbekannten Infektionsstatus sollte möglichst Klarheit geschaffen werden: Man bittet die Indexperson um ihr Einverständnis zu einem HIV-Test. Eine Ablehnung ist allerdings zu respektieren. Wird die Zustimmung erteilt, sollte der Test nicht auf die lange Bank geschoben werden. Am Abend oder an Wochenenden kann ein kollegiales Telefonat mit dem Labormediziner helfen.

Bei einer gesicherten Infektion sind die aktuelle Viruslast, das Stadium der Erkrankung sowie die zurückliegende und aktuelle HAART der Indexperson zu berücksichtigen. Optimale Bedingungen hat man, wenn das Ergebnis einer Resistenzanalyse zur Verfügung steht (Puro 2003). Auch über die vom Betroffenen bereits durchgeführten Maßnahmen sollte man sich informieren.

Sind alle Punkte geklärt, wird im Rahmen eines Beratungsgespräches über mögliche Risiken einer medikamentösen PEP aufgeklärt. Deutlich gemacht werden sollte, dass keines der Medikamente, die für die Behandlung der HIV-Infektion eingesetzt werden, eine Zulassung für den Einsatz in dieser speziellen Situation hat. Dies ist im Hinblick auf die Kostenübernahme relevant - vor allem bei sexueller Exposition. Die eingesetzten Arzneimittel sind als PEP grundsätzlich nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig. In der Praxis gab es an dieser Verfahrensweise bisher jedoch nach unserer Erfahrung noch keine Beanstandungen.

Bei beruflich Exponierten werden die Kosten in der Regel durch die Träger der gesetzlichen Unfallversicherung übernommen. Tabelle 3 gibt eine Orientierungshilfe für Situationen, in denen eine PEP empfohlen werden sollte. Im individuellen Fall können Abweichungen notwendig sein können.

Risiken einer PEP

Die Risiken einer PEP liegen in den potentiellen Nebenwirkungen der Medikamente: meist gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfälle. Möglich sind Veränderungen des Blutbildes sowie der Leber- oder Nierenwerte. Auch Erhöhungen des Triglyzerid- und Cholesterinspiegels sowie der Insulin-Resistenz sind schon bei PI-Kurzeinsatz möglich (Parkin 2000).

Ob eine zeitlich begrenzte Einnahme antiretroviraler Substanzen Spätfolgen hat, ist unbekannt. Diese Befürchtungen sollten aber angesichts der Möglichkeit, eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung zu vermeiden, in den Hintergrund treten. Besondere Vorsicht ist allerdings bei Schwangeren geboten, da bei keinem antiretroviralen Medikament eine Teratogenität sicher ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 3: Übersicht über Empfehlungen zum Einsatz einer PEP

Beruflich bedingte Umstände	
• Perkutane Verletzung mit Injektions- oder anderer Hohlraumnadel (Körperflüssigkeit mit hoher Viruskonzentration: Blut, Liquor, Punktat-, Organ, Viruskultur-materialien)	Empfehlen
• Tiefe Verletzung (meist Schnittverletzung), sichtbares Blut	Empfehlen
• Nadel nach intravenöser Injektion	Empfehlen
• Oberflächliche Verletzung (z. B. mit chirurgischer Nadel)	Anbieten
• Falls Indexpatient AIDS oder hohe Viruslast hat	Empfehlen
• Kontakt von Schleimhaut oder verletzter/geschädigter Haut mit Flüssigkeiten mit hoher Viruskonzentration	Anbieten
• Perkutaner Kontakt mit anderen Körperflüssigkeiten als Blut (wie Urin oder Speichel)	Nicht empfehlen
• Kontakt von intakter Haut mit Blut (auch bei hoher Viruskonzentration)	Nicht empfehlen
• Haut- oder Schleimhautkontakt mit Körperflüssigkeiten wie Urin und Speichel	Nicht empfehlen
Nicht beruflich bedingte Umstände	
• Transfusion HIV-haltiger Blutkonserven oder Erhalt von mit hoher Wahrscheinlichkeit HIV-haltigen Blutprodukten	Empfehlen
• Ungeschützter vaginaler oder analer Geschlechtsverkehr (geplatztes Kondom) mit einer HIV-infizierten Person	Empfehlen
• Gebrauch HIV-kontaminierten Injektionsbestecks durch mehrere Drogenabhängige gemeinsam oder nacheinander	Empfehlen
• Ungeschützter oraler Geschlechtsverkehr mit Aufnahme von Sperma des HIV-infizierten Partners in den Mund	Anbieten
• Küssen und andere Sexualpraktiken ohne Sperma-/Blut-Schleimhautkontakte sowie S/M-Praktiken ohne Blut-zu-Blut-Kontakte	Nicht empfehlen
• Verletzung an gebrauchtem Spritzenbesteck zur Injektion von Drogen, Medikamenten oder Insulin	Nicht empfehlen

*Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur PEP der HIV-Infektion 2004

Sofortmaßnahmen

In den Fällen einer sicheren Exposition werden abhängig von der Art verschiedene Sofortmaßnahmen empfohlen.

Nach einer Stich- oder Schnittverletzung mit HIV-kontaminierten Nadeln oder Instrumenten sollte der Blutfluss erhöht werden und zwar durch Druck auf das umliegende Gewebe, Ausstreichen der proximalen Blutgefäße zur Wunde hin und ggf. durch Wundspreizung. Zu starke Massage, Quetschungen sollten vermieden werden. Außerdem sollte die Wunde mit alkoholischem, viruzid wirkendem Antiseptikum (z. B. Freka®-Derm) mindestens 10 Minuten lang gespült werden.

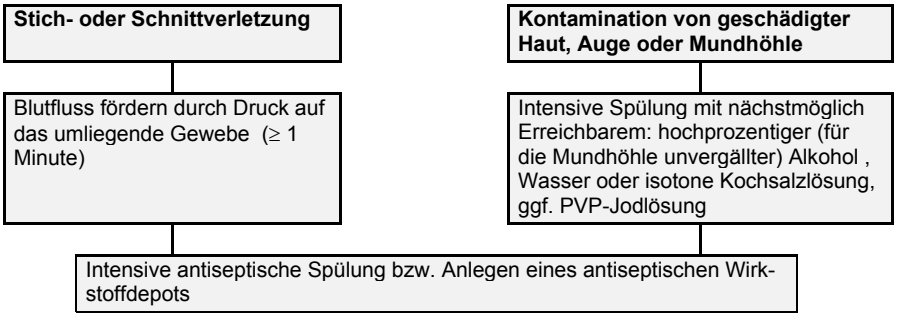
Bei einer Kontamination geschädigter oder entzündlich veränderter Haut gilt eine Entfernung des infektiösen Materials und die anschließende großflächige Desinfektion mit einem Hautantiseptikum (z.B. Sterilium®) als ausreichend.

Bei einer Kontamination des Auges wird eine sofortige Spülung mit PVP-Jodlösung in 2.5%-iger Konzentration empfohlen. Falls eine solche Lösung nicht vorhanden ist, sollte das Auge mit Wasser gespült werden. Die Mundhöhle sollte bei Kontakt mit potentiell infektiösem Material mit einer wässrigen Lösung oder – besser – mit 80%-igem Alkohol mehrmals kurz (je ca. 10-15 Sekunden) gespült werden (siehe Tabelle 4).

Kommt es bei sexueller Exposition zu Kontakt von infektiösem Material mit der Anal- oder Genitalschleimhaut, ist ein Waschen des Penis mit Seife unter fließendem Wasser angezeigt. Genital exponierte Personen sollten auch versuchen, Wasser zu lassen, um virushaltiges Material aus der Harnröhre zu spülen. Eine Spülung von Scheide oder Darm verbietet sich aufgrund des zusätzlichen Verletzungsrisikos.

Nach den Sofortmaßnahmen sollte man sich so schnell wie möglich mit einem Arzt, idealerweise mit einem HIV-Zentrum oder -Praxis in Verbindung setzen. Hier kann dann über die Einleitung einer medikamentösen PEP entschieden werden.

Tabelle 4: Empfohlene Sofortmaßnahmen nach HIV-Exposition (Quelle: Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion 2004)


Stich- oder Schnittverletzung
Kontamination von geschädigter Haut, Auge oder Mundhöhle
Blutfluss fördern durch Druck auf das umliegende Gewebe (≥ 1 Minute)
Intensive Spülung mit nächstmöglich Erreichbarem: hochprozentiger (für die Mundhöhle unvergällter) Alkohol , Wasser oder isotone Kochsalzlösung, ggf. PVP-Jodlösung
Intensive antiseptische Spülung bzw. Anlegen eines antiseptischen Wirkstoffdepots

Wichtig ist eine genaue Dokumentation des Expositionsherganges, da daraus später eventuell Ansprüche geltend gemacht werden können. Bei beruflichen Expositionen ist zwar ein Durchgangsarzt zuständig, aber aus rechtlichen Erwägungen sollte auch der die PEP einleitende Arzt Aufzeichnungen machen und sich die Aufklärung über die PEP-Risiken per Unterschrift bestätigen lassen.

Einleitung einer PEP

Der wichtigste Faktor bei der PEP ist die Zeit: Die besten Erfolgsaussichten bestehen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Exposition. Danach erhöht sich das Risiko einer systemischen Ausbreitung. Liegt die Exposition länger als 72 Stunden zurück, ist die PEP wahrscheinlich nicht mehr sinnvoll. Es gilt also, eine PEP so schnell wie möglich zu beginnen – als optimal gelten die ersten beiden Stunden nach Exposition.

Falls in dem oben genannten zeitlichen Rahmen kein HIV-Experte erreichbar ist (Wochenende, Feiertage etc.), sollte man mit der Indikationsstellung zur PEP eher großzügig sein. Absetzen kann man die Medikation immer noch!

In den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen wird eine vierwöchige Kombinationstherapie – möglichst aus zwei NRTIs und einem PI – favorisiert. NNRTIs, vor

allem Nevirapin, sollten wegen der (wenn auch geringen) Gefahr schwerer Nebenwirkungen (fulminantes Leberversagen) nicht zur PEP eingesetzt werden (CDC 2001). Für Efavirenz sind solche Nebenwirkungen bisher nicht beschrieben worden, allerdings sind hier die oft erheblichen ZNS-Nebenwirkungen in den ersten Wochen zu bedenken.

Ein Medikament, das nicht in der Tabelle der „Standardprophylaxe“ aufgeführt ist, ist Tenofovir. Da bei der intrazellulären Aktivierung der Substanz ein Phosphorylierungsschritt weniger nötig ist als bei den übrigen NRTIs, könnte es einen geringen Zeitvorteil gegenüber anderen Medikamenten haben. In den neuesten amerikanischen Empfehlungen zur PEP bei nicht beruflicher Exposition wird das Tenofovir bereits gleichberechtigt neben den anderen NRTI genannt.

Sofern bekannt, sollten Resistenzen der Indexperson bei der Substanzauswahl berücksichtigt werden; häufig liegen aber keine Angaben vor. Es hat sich daher als praktikabel erwiesen, Standardregime einzusetzen (siehe Tabelle 5).

Neben den „Standardsubstanzen“ aus den etablierten Wirkstoffgruppen stehen mit Enfuvirtide (Fuzeon®) und dem in der klinischen Entwicklung weit fortgeschrittenen Maraviroc interessante Medikamente aus der Klasse der Entry-Inhibitoren zur Verfügung. Diese sind aufgrund ihres Wirkmechanismus, das HI-Virus schon am Eindringen in die Zelle zu hindern, zumindest theoretisch in der Lage, die PEP noch effizienter zu machen. Einem regelhaften Einsatz stehen aber zumindest beim Enfuvirtide die subkutane Applikationsform und der hohe Preis (bei ungeklärter Kostenübernahme der PEP!) entgegen. Auch könnten sich Schwierigkeiten im Monitoring einer möglichen Serokonversion ergeben, da sich gegen Enfuvirtide Antikörper bilden können, die mit gp41 kreuzreagieren und damit zu einem positiven HIV-ELISA-Test führen können.

Bei Schwangeren sollte aufgrund der geringen Kenntnisse zur Teratogenität der antiretroviralen Medikamente eine PEP nur mit äußerster Zurückhaltung eingesetzt werden. In jedem Fall sollte ein sowohl in der Betreuung von Schwangeren als auch von HIV-Infizierten erfahrener Arzt konsultiert werden.

Neben dem Risiko einer HIV-Infektion besteht bei Kontakt mit möglicherweise kontaminiertem Material auch die Gefahr der Übertragung weiterer Erkrankungen. So ist es sinnvoll, neben dem HIV-Antikörpertest auch auf Hepatitis B und Hepatitis C zu untersuchen. Gegebenenfalls sollten HBV-Exponierte aktiv und passiv immunisiert werden, wenn kein oder kein ausreichender Impfschutz besteht.

Nach sexuellen Kontakten sollte auch an die Möglichkeit der Übertragung von STDs wie Syphilis oder Gonorrhoe gedacht werden. Kontrolluntersuchungen hierzu sind 2 und 4 Wochen nach Exposition sinnvoll.

Tabelle 5: Empfohlene antiretrovirale Kombinationen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe*

NRTI		PI / NNRTI
AZT + 3TC		Nelfinavir (Viracept®, 2 x 1250 mg)
entweder als		oder
Combivir® (2 x 300/150 mg)	plus	Lopinavir/r (Kaletra®, 2 x 400/100 mg)
oder als	jeweils	oder
Retrovir® (2 x 250 mg) plus	entweder	Indinavir (Crixivan®, 3 x 800 mg)
Epivir® (2 x 150 mg oder		oder
1 x 300 mg)		Efavirenz (Sustiva®, 1 x 600 mg)

*Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion, 2004. Bemerkung: Efavirenz wird wegen der gerade in den ersten Wochen häufigen ZNS-Störungen von der HIV.NET-Redaktion nicht empfohlen.

Vorgehen im Verlauf einer PEP

Wurde eine PEP initiiert, sollte die exponierte Person nicht mit ihrem Schicksal allein gelassen werden. Die drohende HIV-Infektion schwebt wie ein Damoklesschwert über den Betroffenen. Es ist wichtig, dass die Situation nicht dramatisiert und das meist niedrige Risiko einer Infektion realistisch dargestellt wird. Die Patienten werden darüber aufgeklärt, daß die Einnahme der Medikation Disziplin verlangt.

Nebenwirkungen betreffen meist den Gastrointestinaltrakt. Veränderungen im Blutbild oder bei Leber- und Nierenwerten sind eher selten. Dennoch sollte eine Vorstellung des Patienten nach 14 Tagen und bei Abschluss der PEP zur Kontrolle der Laborwerte erfolgen. In verschiedenen Studien betrug die Abbruchrate trotz engen Monitorings nach gewissenhaft abgewogener PEP-Indikation zwischen 40 und 50 %!

Nach komplett beendeter oder abgebrochener PEP sollten nach etwa 6 Wochen und nach 3 Monaten HIV-Antikörpertests gemacht werden. Eine HIV-PCR, die auch bei noch nicht erfolgter Serokonversion einen Hinweis auf eine Frühinfektion geben kann, wäre frühestens etwa 2 Wochen nach Beendigung einer PEP bei begründetem Verdacht auf eine primäre HIV-Infektion sinnvoll. In jedem Fall sollte bis zum Ausschluss einer HIV-Infektion nur Safer Sex praktiziert werden.

Literatur

1. Bassett IV, Freedberg KA, Walensky RP. Two drugs or three? Balancing efficacy, toxicity, and resistance in postexposure prophylaxis for occupational exposure to HIV. Clin Infect Dis. 2004 ; 39: 395-401. Epub 2004 Jul 16. http://amedeo.com/lit.php?id=15307008
2. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Guidelines for prevention of transmission of HIV and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. MMWR 1989 ; 38: 3-37. http://hiv.net/link.php?id=42
3. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures---worldwide, 1997-2000. MMWR 2001 ; 49: 1153-6. http://hiv.net/link.php?id=43
4. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 2005 ; 54: 1-24. http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/HealthCareOccupExpoGL.pdf
5. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary HIV type 1 infection. N Engl J Med 1991 ; 324: 961-4. http://amedeo.com/lit.php?id=1823118
6. Deutsche Aids Gesellschaft (DAIG). Konsensusempfehlung zur Therapie der HIV-Infektion, Aktualisierung Mai 2004. http://www.daignet.de/media/ART_Erwachsene_Dt.pdf
7. Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion. Aktualisierung Sept. 2004 http://www.daignet.de/media/PEP_0904.pdf
8. Fisher M, Benn P, Evans B et al. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. Int J STD AIDS 2006 ; 17: 81-92. http://www.bashh.org/guidelines/2006/pepse_0206.pdf

9. Gounden YP, Moodley J: Exposure to HIV among healthcare workers in South Africa. Int J Gynaecol Obstet 2000 ; 69: 265-70. http://amedeo.com/lit.php?id=12156187

10. Limb S, Kawsar M, Forster GE. HIV post-exposure prophylaxis after sexual assault: the experience of a sexual assault service in London. Int J STD AIDS 2002 ; 13: 602-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12230923

11. Martin LN, Murphey-Corb M, Soike KF, Davison-Fairburn B, Baskin GB. Effects of initiation of 3'-azido,3'-deoxythymidine (zidovudine) treatment at different times after infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. J Infect Dis 1993 ; 168: 825-35. http://amedeo.com/lit.php?id=7690823

12. Merchant RC, Mayer KH. Perspectives on new recommendations for nonoccupational HIV postexposure prophylaxis. JAMA 2005 ; 293: 2407-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15900012

13. Noor MA, Lo JC, Mulligan K,et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. AIDS 2001 ; 15: F11-F18. http://amedeo.com/lit.php?id=11399973

14. Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (HIV type 2). J Virol 2000 ; 74: 9771–5. http://amedeo.com/lit.php?id=11000253

15. Parkin JM, Murphy M, Anderson J, El-Gadi S, Forster G, Pinching AJ. Tolerability and side-effects of post-exposure prophylaxis for HIV infection. Lancet 2000 ; 355: 722-3. http://amedeo.com/lit.php?id=10703807

16. Puro V. Genotypic resistance tests for the management of postexposure prophylaxis. Scand J Infect Dis Suppl. 2003 ; 35 Suppl 106: 93-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15000596

17. Puro V, Cicalini S, De Carli G et al. Towards a standard HIV post exposure prophylaxis for healthcare workers in Europe. Euro Surveill. 2004 ; 9. http://www.eurosurveillance.org/em/v09n06/0906-222.asp

18. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. J Exp Med 1996 ; 183: 215–25. http://amedeo.com/lit.php?id=8551225

19. Tokars JI, Marcus R, Culver DH, et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. Ann Intern Med 1993 ; 118: 913-9. http://amedeo.com/lit.php?id=8387737

20. Weinberg GA, Luque AE, Brown ST, Members of the steering committee, New York State Department of Health AIDS Institute. Nonoccupational HIV postexposure prophylaxis. JAMA 2005 ; 294: 1615; author reply 1615-6. http://amedeo.com/lit.php?id=16204657

Teil 6

Medikamente

36. Medikamentenprofile

Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffmann

3TC (Lamivudin)

Gut verträgliches Cytidin-Analogon. Rasche Resistenzentwicklung - eine Punktmutation (M184V) genügt, welche allerdings die Empfindlichkeit AZT-resistenter Viren erhöht und die virale Fitness reduziert. Wirkt auch gegen Hepatitis-B-Viren.

Handelsname: Epivir®; als Bestandteil auch in Combivir®, Trizivir® und Kivexa®.

Epivir®-Tabletten: 150 mg (N3:60) oder 300 mg (N2:30)

Epivir®-Lösung 10 mg pro ml (N1:240 ml)

Combivir®-Tabletten: 150 mg 3TC + 300 mg AZT.

Trizivir®-Tabletten: 150 mg 3TC + 300 mg AZT + 300 mg Abacavir.

Kivexa®-Tabletten: 300 mg 3TC + 600 mg Abacavir.

Zeffix®-Tabletten: 100 mg. Nur bei HBV, **nie** bei HIV!!! (zu niedrig dosiert!)

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: HIV-Infektion (teilweise auch chronische Hepatitis B)

Dosierung: Täglich 1 x 300 mg oder 2 x 150 mg. Kinder erhalten 4 mg/kg, maximal 2 x 150 mg. Bei Leberfunktionstörungen oder eingeschränkter Kreatinin-Clearance statt der Kombinationspräparate nur Epivir® verwenden und Dosis anpassen:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	**Dosierung**
30–49	1 x 150 mg
15–29	150 mg an Tag 1, danach täglich 1 x 100 mg
5–14	150 mg an Tag 1, danach täglich 1 x 50 mg
<5	50 mg an Tag 1, danach täglich 1 x 25 mg

Nebenwirkungen: Bei der Einzelsubstanz selten. Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Muskelschmerzen sind meist auf AZT und Abacavir zurückzuführen. Selten Polyneuropathien, sehr selten Pankreatitiden und Laktatazidosen, Anämien.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=52

USA: Epivir®: http://hiv.net/link.php?id=49
Combivir®: http://hiv.net/link.php?id=50 Trizivir®: http://hiv.net/link.php?id=51

Literatur:

1. Bani-Sadr F, Palmer P, Scieux C, Molina JM. Ninety-six-week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfected with HIV-1 and wild-type hepatitis B virus. Clin Infect Dis 2004; 39: 1062-4. http://amedeo.com/lit.php?id=15472862

2. DeJesus E, McCarty D, Farthing CF, et al. Once-daily versus twice-daily lamivudine, in combination with zidovudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV infection: a randomized equivalence trial. Clin Infect Dis 2004; 39: 411-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15307010

3. Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. HIV Med 2002, 3:135-45. http://amedeo.com/lit.php?id=12010361

4. Sension MG, Bellos NC, Johnson J, et al. Lamivudine 300 mg QD versus continued lamivudine 150 mg BID with stavudine and a protease inhibitor in suppressed patients. HIV Clin Trials 2002; 3:361-70. http://amedeo.com/lit.php?id=12407485

Abacavir

Guanosin-Analogon mit guter ZNS-Penetration, Bestandteil einiger Kombinationspräparate. Wesentliches Problem ist die Hypersensitivitätsreaktion (siehe unten), sonst gut verträglich, wenig mitochondrial toxisch.

Handelsname: Ziagen®, als Bestandteil auch in Kivexa® und Trizivir®. Abk.: ABC.

Ziagen®-Tabletten: 300 mg (N3:60). Ziagen®-Lösung: 20 mg/ml (N1:240 ml).

Kivexa®-Tabletten: 600 mg Abacavir + 300 mg 3TC.

Trizivir®-Tabletten: 300 mg Abacavir + 150 mg 3TC + 300 mg AZT.

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: GlaxoSmithKline

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 2 x 300 mg oder 1 x 600 mg, mit oder ohne Nahrung.

Nebenwirkungen: In 2-8 % Hypersensitivitätsreaktionen (HSR), meist in den ersten sechs Wochen. Juckreiz und Ausschlag sind häufig, können aber fehlen. Die HSR kann sich nur durch Fieber und langsam progredientes Krankheitsgefühl bemerkbar machen. Gastrointestinale Beschwerden und Müdigkeit sind ebenfalls möglich. Selten sind erhöhte Transaminasen, Schlafstörungen, Schwindel.

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert bei Abacavir-Überempfindlichkeit und nach Therapieunterbrechung, wenn eine HSR retrospektiv nicht ausgeschlossen werden kann. Bei Reexposition akute, lebensbedrohliche HSR möglich! Bei milden Symptomen (s.u.) sollte Abacavir nicht zu schnell abgesetzt werden, da ein interkurrenter Infekt eine HSR vortäuschen kann. Oft ist eine Verlaufsbeobachtung über ein, zwei Tage möglich. Es besteht eine genetische Prädisposition (HLA-Typ B5701), in Zukunft wird die HLA-Typisierung helfen, das HSR-Risiko zu reduzieren. Patienten sollten bei Auftreten von mindestens zwei der folgenden Symptome unverzüglich einen Arzt aufsuchen:

- Fieber
- Kurzatmigkeit, Halsschmerzen oder Husten
- Hautausschlag (Rötung und/oder Juckreiz)
- Übelkeit oder Erbrechen oder Durchfall oder Bauchschmerzen
- starke Müdigkeit, diffuse Schmerzen oder ein allgemeines Krankheitsgefühl

Wechselwirkungen: 0.7 g/kg Äthanol (z. B. 0,5 l Wein) erhöhen die AUC von Abacavir um 41 % und verlängern die Halbwertszeit um 26 %.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=54
USA: http://hiv.net/link.php?id=53

Literatur:

1. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with hiv lipoatrophy: a randomized trial. JAMA 2002, 288: 207-15. http://amedeo.com/lit.php?id=12095385
2. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. Clin Infect Dis 2004; 39: 1038-46. http://amedeo.com/lit.php?id=15472858
3. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. Clin Infect Dis 2002, 34: 1137-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11915004
4. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet 2002, 359: 727-32. http://amedeo.com/lit.php?id=11888582
5. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. AIDS 2004; 18: 1029-36. http://amedeo.com/lit.php?id=15096806
6. Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P, et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. J AIDS 2005; 38: 417-25. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15764958

Aciclovir

Handelsnamen: z. B. Aciclobeta®, Aciclostad®, Aciclovir Heumann®, Zovirax®.

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Hersteller: Diverse Firmen, Generika meist billiger als das ursprünglich eingeführte Zovirax.

Indikation: Behandlung und Prophylaxe von HSV- und VZV-Infektionen.

Dosierung: Bei genitaler HSV-Infektion: Täglich 5 x 400 mg. In schweren Fällen (ulzerierender Genitalherpes) intravenöse Behandlung mit täglich 3 x 5-10 mg/kg i.v. Bei HSV-Enzephalitis oder HSV-Ösophagitis 3 x 10 mg/kg i.v.

Bei monosegmentalem Herpes zoster eine Woche täglich 5 x 800 mg oral. Bei multisegmentalem oder kompliziertem Herpes zoster 3 x 10 mg/kg i.v.

Nebenwirkungen: Selten. Kopfschmerzen, Übelkeit, Kreatinin-Erhöhungen kommen vor. Bei intravenöser Gabe Phlebitis.

Hinweise/Warnungen: Therapiebeginn bei HSV möglichst innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten der Symptome, bei VZV innerhalb der ersten 4 Tage. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=56

USA: http://hiv.net/link.php?id=55

Literatur:

1. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. Int J STD AIDS 2002, 13:12-21. http://amedeo.com/lit.php?id=11802924
2. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med 2002, 347:340-6.
3. Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA, et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. J Infect Dis 1998, 178:349-59. http://amedeo.com/lit.php?id=9697714
4. Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Aciclovir. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1994; 47:153-205. http://amedeo.com/lit.php?id=7510619

Agenerase® siehe Amprenavir

Ambisome® siehe Amphotericin B

Ampho-Moronal® siehe Amphotericin B

Amphotericin B

Handelsnamen: Amphotericin B®, Ambisome®

Amphotericin B® Flaschen mit 50 mg (N1:1) Amphotericin B Trockensubstanz.

Liposomales Amphotericin B: Ambisome® Durchstechflaschen mit 50 mg (N1:1).

Ampho-Moronal® Suspension mit 100 mg/ml (N1: 30 mg; N2: 50 ml).

Ampho-Moronal® Lutschtabletten zu 10 mg.

Medikamentenklasse: Antimykotikum.

Hersteller: Amphotericin B®: Bristol-Myers Squibb; Ambisome®: Gilead.

Indikation: Aspergillose, Kryptokokkose, therapieresistente Candida-Infektionen, Histoplasmose, Kokzidioidomykose.

Indikation für Ambisome®: Lebensbedrohliche Situationen bei den obigen Mykosen. Vor allem jedoch bei vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung oder Kreatininanstieg unter Amphotericin B (Kreatinin > 2.0 mg/dl) sowie schlechter Verträglichkeit der Amphotericin-B-Infusion. Ambisome ist teuer!

Dosierung (pro Tag) von Amphotericin B®:

Aspergillose: 1,0 bis 1,5 mg/kg. Candidose: 0,2 bis 0,8 mg/kg

Kokzidioidomykose: 0,5 bis 1,0 mg/kg. Kryptokokkose: 0,7 bis 1,0 mg/kg

Histoplasmose: 0,5 bis 1,0 mg/kg

Dosierung von Ambisome®: Anfänglich Tagesdosis von 1 mg/kg, bei Bedarf schrittweise Steigerung auf 3 mg/kg.

Nebenwirkungen: Nephrotoxizität! Hypokaliämie! Gastrointestinale Beschwerden. Häufig Fieber, Schüttelfrost, Kreislaufprobleme 10-20 min nach Infusionsbeginn. Thrombophlebitis (nicht-liposomales Amphotericin B nur über zentralen Venenzugang!). Nebenwirkungen bei Ambisome® deutlich geringer ausgeprägt.

Hinweise/Warnungen: Täglich Elektrolyte (wegen Hypokaliämie und meist notwendiger Substitution immer ZVK! Natrium hochnormal halten), Kreatinin, Harnstoff, GPT, Blutbild. Nicht mit nephrotoxischen Substanzen kombinieren.

Stets Vorwässerung mit 1000 ml NaCl 0,9 %, bei Erstgabe immer Testdosis 5 mg in 250 ml Glucose 5 % über 30-60 min infundieren, dabei in der ersten Stunde Blutdruck, Puls messen. Nach tolerierter Testdosis am gleichen Tag die Hälfte der geplanten Dosis geben. Bei Fieber/Schüttelfrost (kann eindrucksvoll sein!): Pethidin (z. B. Dolantin®) eine halbe Ampulle i.v. (50 mg) plus 1 Ampulle Clemastin (z. B. Tavegil®), ggf. nach 30 min wiederholen, nur bei Persistenz zusätzlich Steroide (Prednisolon 1 mg/kg). Bei schweren Nebenwirkungen auf Ambisome® umsteigen, das wahrscheinlich nicht effektiver (Fieberfreiheit, Überleben) als Amphotericin B, aber besser verträglich und weniger nephrotoxisch ist (keine Testdosis, keine Vorwässerung, kein ZVK erforderlich). Amphotericin-Infusionen niemals mischen, immer abdunkeln. Langsam infundieren! Je langsamer (> 3 Std.), desto besser wird es vertragen! Als Lösung immer Glucose 5 %!

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, Ambisome®: http://hiv.net/link.php?id=60

USA: Ambisome®: http://hiv.net/link.php?id=58

Literatur:

1. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin b for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiases. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 451-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11796357
2. Baddour LM, Perfect JR, Ostrosky-Zeichner L. Successful use of amphotericin B lipid complex in the treatment of cryptococcosis. Clin Infect Dis 2005; 40: Suppl 6: Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15809927
3. Barchiesi F, Spreghini E, Schimizzi AM, et al. Posaconazole and amphotericin B combination therapy against Cryptococcus neoformans infection. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 3312-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15328090
4. Coukell AJ, Brogden RN. Liposomal amphotericin B. Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis. Drugs 1998, 55:585-612. http://amedeo.com/lit.php?id=9561346
5. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med 2002, 137:105-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12118965
6. Larsen RA, Bauer M, Thomas AM, Graybill JR. Amphotericin B and fluconazole, a potent combination therapy for cryptococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 985-91. http://amedeo.com/lit.php?id=14982793

Amprenavir

sollte durch Fosamprenavir (siehe dort) ersetzt werden. Nur die pädiatrischen Formulierungen sind noch erhältlich.

Handelsname: Agenerase®; Abk.: APV.

Weichkapseln mit 50 mg (N3:480). Lösung: mit 15 mg pro ml (N1:240 ml)

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: PI-vorbehandelte HIV-Infektion. Nur noch bei Kindern!

Dosierung: Nach Körpergewicht: 2 x 20 mg/kg (Kapseln), 2 x 22,5 mg/kg (Saft) - die Bioverfügbarkeit des Saftes ist um 14 % geringer.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinal. Gelegentlich Kopfschmerzen, Müdigkeit. Hautausschlag in etwa 5-10 %. Siehe sonst auch Fosamprenavir.

Hinweise/Warnungen: siehe Fosamprenavir.

Die Amprenavir-Lösung enthält 50 % Propylenglykol. Sie ist daher kontraindiziert bei gleichzeitiger Gabe von Disulfiram oder Metronidazol.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=64

USA: Kapseln: http://hiv.net/link.php?id=61, Lösung: http://hiv.net/link.php?id=62, Kombination mit Ritonavir: http://hiv.net/link.php?id=63

Literatur:

1. Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naive patients with HIV infection. Drugs 2004; 64: 2101-24. http://amedeo.com/lit.php?id=15341507

2. Yogev R, Kovacs A, Chadwick EG, Homans JD, Lou Y, Symonds WT. Single-dose safety and pharmacokinetics of amprenavir (141W94), a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) protease inhibitor, in HIV-infected children. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 336-41. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15616313

Atazanavir

Relativ gut verträglicher PI, der einmal täglich gegeben werden kann. In Deutschland nicht für die Primärtherapie und nur mit Ritonavir-Boosterung zugelassen. Im Vergleich zu anderen PIs günstiges Lipidprofil. Wichtigste Neben-wirkung sind Bilirubin-Erhöhungen, die sich nicht selten als Ikterus manifestieren.

Handelsname: Reyataz®; Abk. AZV.

Hartkapseln mit 150 (N1:60) und 200 mg (N1:60).

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor (PI).

Hersteller: Bristol-Myers Squibb.

Indikation: Vorbehandelte Erwachsene mit Therapieversagen.

Dosierung: 300 mg 1 x täglich kombiniert mit 100 mg Ritonavir 1x tägl. zusammen mit einer Mahlzeit. Bei Ritonavir-Unverträglichkeit evtl. auch ungeboostert 400 mg 1 x täglich (keine offizielle Zulassung!)

Nebenwirkungen: Sehr häufig Bilirubinerhöhung (bis 50 %!), auch mit Ikterus, seltener Transaminasenanstieg. Relativ selten Diarrhoen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Abdominalschmerzen. Im Gegensatz zu anderen PIs: Keine Dyslipidämie. Effekt auf Lipodystrophie unklar.

Hinweise/Warnungen: Die Kapseln sollten unzerkaut eingenommen werden.

Kontraindiziert sind Cisaprid, Pimozid, Midazolam, Triazolam, Simvastatin, Lovastatin, Pimozid, Ergotamin, Kalziumantagonisten. Lebensbedrohliche Interaktionen möglich bei gleichzeitiger Gabe von Amiodaron, Lidocain (syste-mische Gabe), trizyklischen Antidepressiva und Chinidin (Spiegelbestimmung!).

Keine gleichzeitige Gabe von Rifampicin (reduziert Plasmaspiegel von Atazanavir um 90 %), Johanniskraut, Antazida; Zurückhaltung: Sildenafil, Vardenafil.

Cave Protonenpumpenhemmer, Antazida (siehe Interaktionen)!

Bei Kombination mit Efavirenz sollte die ATV-Dosis auf 400 mg erhöht werden. Bei Tenofovir immer Boosterung mit Ritonavir. Keine Kombination mit Indinavir.

Rifabutin: Dosisreduktion von Rifabutin um 75 % (statt 300 mg/Tag nur noch 150 mg jeden zweiten Tag oder dreimal pro Woche).

Clarithromycin: Keine Kombination mit geboostertem Atazanavir.

Vorsicht bei Leberschäden. Kontraindiziert bei Leberzirrhose Child Pugh B und C.

Empfängnisverhütung: Alternative zur Pille wird empfohlen.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=65

USA: http://hiv.net/link.php?id=258

Literatur:

1. Barreiro P, Rendon A, Rodriguez-Novoa S, Soriano V. Atazanavir: the advent of a new generation of more convenient protease inhibitors. HIV Clin Trials 2005; 6: 50-61. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15765311
2. Burger DM, Agarwala S, Child M, Been-Tiktak A, Wang Y, Bertz R. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3336-42. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=17005814
3. Colombo S, Buclin T, Cavassini M, et al. Population pharmacokinetics of atazanavir in patients with human immunodeficiency virus infection. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3801-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16940065
4. Colonno R, Rose R, McLaren C, Thiry A, Parkin N, Friborg J. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. J Infect Dis 2004; 189: 1802-10. http://amedeo.com/lit.php?id=15122516
5. Goldsmith D, Perry C. Atazanavir. Drugs 2003; 63: 1679-93. http://amedeo.com/lit.php?id=12904086
6. Havlir DV, O'Marro SD. Atazanavir: new option for treatment of HIV infection. Clin Infect Dis 2004; 38: 1599-604. http://amedeo.com/lit.php?id=15156449
7. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. AIDS 2006; 20: 711-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16514301
8. Mobius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39: 174-80. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15905733
9. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. AIDS 2003; 17: 2603-14. http://amedeo.com/lit.php?id=14685054
10. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2091-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15155205

Atovaquon

Handelsname: Wellvone®

Suspension mit 750 mg/5 ml (N2: 210 ml).

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: PCP-Prophylaxe bei Überempfindlichkeit für Cotrimoxazol, Reservemedikament bei leichten PCP-Fällen und bei zerebraler Toxoplasmose.

Dosierung: Als Therapie täglich 2 x 750-1500 mg (2 x 1-2 Messlöffel zu 5 ml) über 21 Tage. Zur Prophylaxe täglich 2 x 750 mg (2 x 1 Messlöffel zu 5 ml) oder täglich 1 x 1500 mg.

Nebenwirkungen: Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe sind häufig (oft aber milde), ebenso Hautexantheme in etwa 20 %. Seltener Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit. Erhöhte Leberenzyme, Amylase. Anämie, Leukopenie (selten).

Hinweise/Warnungen: Atovaquon möglichst zu fettreicher Mahlzeit einnehmen, da so die Resorption verbessert wird. Atovaquon ist erheblich teurer als andere Medikamente zur PCP-Prophylaxe (Kosten von ca. 1.000 Euro/Monat)!!

Rifampicin, eventuell auch Rifabutin reduzieren die Plasmaspiegel von Atovaquon um etwa 50 %. Die Kombination mit diesen beiden Medikamenten wird daher nicht empfohlen. Durch Fluconazol werden die Spiegel wahrscheinlich erhöht.

Lopinavir scheint die Plasmakonzentration von Atovaquon zu senken. Eventuell ist eine Dosisanpassung notwendig.

Internationale Informationsquellen:

UK: http://hiv.net/link.php?id=174

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=175

Literatur:

1. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: ACTG 237/ANRS 039 Study. Clin Infect Dis 2002, 34:1243-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11941551
2. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. N Engl J Med 1998, 339:1889-95. http://amedeo.com/lit.php?id=9862944
3. Hughes WT, Dankner WM, Yogev R, et al. Comparison of atovaquone and azithromycin with trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of serious bacterial infections in children with HIV infection. CID 2005; 40: 136-45. http://amedeo.com/lit.php?id=15614703
4. Rosenberg DM, McCarthy W, Slavinsky J, et al. Atovaquone suspension for treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients. AIDS 2001, 15:211-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11216929

Atripla®

Die erste komplette HAART in einer einzigen Kombinationstablette (300 mg Tenofovir, 200 mg Emtricitabin und 600 mg Efavirenz), die zudem nur einmal täglich eingenommen werden muss. Atripla® wurde 2006 in den USA zugelassen, die Zulassung in Europa wird für Ende 2007 erwartet.

Hersteller: Gilead, Bristol-Myers Squibb, MSD.

Indikation: Erwachsene Patienten mit HIV-Infektion.

Dosierung: 1 Tablette abends auf leeren Magen (eine halbe Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen).

Kontraindikationen, Nebenwirkungen: Siehe auch Truvada® und Sustiva®.

Internationale Informationsquellen:

UK: http://hiv.net/link.php?id=260

Literatur:

1. Frampton JE, Croom KF. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: triple combination tablet. Drugs 2006; 66: 1501-12 Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16906786
2. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med 2006; 354: 251-60. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16421366

Azithromycin

Handelsnamen: Ultreon®, Zithromax®, Azithromycin-CT®, diverse Generika

Ultreon® Filmtabletten mit 600 mg (N1: 8; N2: 24).

Zithromax® Filmtabletten mit 250 mg (N1:6) und 500 mg (N1:3)

Zithromax® Trockensaft mit 200 mg pro 5 ml (N1: 15 ml; N2: 30 ml)

Medikamentenklasse: Makrolid-Antibiotikum.

Hersteller: Pfizer, Mack-Illert, diverse andere Firmen

Indikation: Behandlung und Prophylaxe der MAC-Infektion. Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Otitis media. Unkomplizierte Gonorrhoe, unkomplizierte Genitalinfektionen durch Chlamydia trachomatis, Ulcus molle.

Dosierung: Primär-Prophylaxe der MAC-Infektion: Wöchentlich 1200 mg (1 x 2 Tabletten Ultreon® 600 mg pro Woche). MAC-Therapie: Täglich 1 x 1 Tablette Ultreon® 600 mg, nur in Kombination mit Ethambutol und Rifabutin.

Unkomplizierte Gonorrhoe: 1000 mg Azithromycin als Einzeldosis.

Unkomplizierte Genitalinfektionen durch Chlamydia trachomatis: Falls Alternative zu Doxycyclin gesucht wird, 1000 mg Azithromycin als Einzeldosis.

Ulcus molle: 1000 mg Azithromycin als Einzeldosis.

Nebenwirkungen: Am ehesten gastrointestinal mit Magenkrämpfen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen. Selten Transaminasenanstiege, cholestatischer Ikterus. Reversible Ototoxizität in hohen Dosen. Selten Geschmacksirritation, Verfärbung der Zunge. Allergien!

Hinweise/Warnungen: Cave Makrolid-Allergie! Verminderte Absorption bei gleichzeitiger Gabe von Mg- und Al-haltiger Antazida. Diese Medikamente sollten daher nicht zusammen mit Azithromycin eingenommen werden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=177

USA: http://hiv.net/link.php?id=176

Literatur:

1. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated Mycobacterium avium infection in patients with HIV. Clin Infect Dis 2000; 31:1245-52. http://amedeo.com/lit.php?id=11073759
2. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. N Engl J Med 1996, 335:392-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8676932
3. Oldfield EC 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of Mycobacterium avium complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Clin Infect Dis 1998, 26:611-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9524832
4. Phillips P, Chan K, Hogg R, et al. Azithromycin prophylaxis for Mycobacterium avium complex during the era of HAART: evaluation of a provincial program. Clin Infect Dis 2002, 34: 371-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11774085
5. Sendi PP, Craig BA, Meier G, et al. Cost-effectiveness of azithromycin for preventing Mycobacterium avium complex infection in HIV-positive patients in the era of HAART. J Antimicrob Chemother 1999, 44:811-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10590283

AZT (Zidovudin)

Thymidin-Analogon und als ältestes HIV-Medikament weiterhin ein Kombinationspartner zahlreicher HAART-Regime und Transmissionsprophylaxen. Umfassende Datenlage, gute Liquorgängigkeit. Wichtigste Nebenwirkung ist die Myelotoxizität, eine Einmalgabe ist nicht möglich.

Handelsname: Retrovir®, als Bestandteil auch in Combivir®, Trizivir®

Retrovir®-Kapseln: 100 mg (N3:100) oder 250 mg (N2:40)

Retrovir®-Filmtabletten mit 300 mg (N3:60).

Retrovir®-Lösung mit 10 mg pro ml (N1: 200 ml)

Retrovir®-Infusionsflaschen: 200 ml (10 mg/ml);

Combivir®-Tabletten mit 300 mg AZT **und** 150 mg 3TC.

Trizivir®-Tabletten mit 300 mg AZT **und** 150 mg 3TC **und** 300 mg Abacavir.

Hersteller: Glaxo SmithKline

Indikation: HIV-Infektion. Prävention der maternofetalen HIV-Transmission.

Dosierung: Täglich 2 x 250 mg. In Combivir® und Trizivir® täglich 2 x 300 mg.

Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min: täglich 300 bis 400 mg.

Hämodialyse: Täglich 300 mg. Leberinsuffizienz: Täglich 3 x 100 mg.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Kopf- und Muskelschmerzen und Schwindel. Makrozytäre Anämie (MCV fast immer deutlich erhöht), selten Neutropenie. Auch LDH-, CK-Anstiege, erhöhte Transaminasen. Selten Laktatazidose.

Hinweise/Warnungen: Keine Kombination mit D4T! Verstärkte Myelotoxizität bei gleichzeitiger Gabe anderer myelosuppressiver Medikamente, vor allem Ganciclovir, aber auch Cotrimoxazol, Dapson, Pyrimethamin, Interferon, Sulfadiazin, Amphotericin B, Ribavirin und diverser Chemotherapeutika.

Ribavirin antagonisiert die antivirale Aktivität von AZT in vitro. Die gleichzeitige Anwendung von AZT mit Ribavirin sollte deshalb möglichst vermieden werden.

Anfangs monatliche Kontrollen von Blutbild, Transaminasen, CK und Bilirubin. Die gastrointestinalen Beschwerden sind symptomatisch behandelbar und klingen meist nach einigen Wochen ab. Die Anämie kann sich erst nach Monaten ausbilden.

AZT sollte möglichst immer Bestandteil von Transmissionsprophylaxen sein!

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=70

USA: Retrovir® Tabletten: http://hiv.net/link.php?id=66
Retrovir® Infusion: http://hiv.net/link.php?id=67
Combivir®: http://hiv.net/link.php?id=68
Trizivir®: http://hiv.net/link.php?id=69

Literatur:

1. Antoniou T, Gough K, Yoong D, Arbess G. Severe anemia secondary to a probable drug interaction between zidovudine and valproic acid. Clin Infect Dis 2004; 38: e38-40. Epub 2004 Feb 11. http://amedeo.com/lit.php?id=14986271
2. Burger DM, Meenhorst PL, Koks CHW, Beijnen JH. Drug interactions with Zidovudine. AIDS 1993, 7:445-60.
3. Dunn D. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. Lancet 2003; 362: 1605-11. http://amedeo.com/lit.php?id=14630440
4. Ekpini RA, Nkengasong JN, Sibailly T, et al. Changes in plasma HIV-1-RNA viral load and CD4 cell counts, and lack of zidovudine resistance among pregnant women receiving short-course zidovudine. AIDS 2002, 16: 625-30. http://amedeo.com/lit.php?id=11873007
5. Fischl MA: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1987, 317:185 -91. http://amedeo.com/lit.php?id=3299089
6. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV Infection taking directly observed treatment. Clin Infect Dis 2002, 34: 511-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11797179
7. Leroy V, Karon JM, Alioum A, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. AIDS 2002, 16: 631-41. http://amedeo.com/lit.php?id=11873008
8. Rabaud C, Burty C, Grandidier M, et al. Tolerability of postexposure prophylaxis with the combination of zidovudine-lamivudine and lopinavir-ritonavir for HIV infection. Clin Infect Dis 2005; 40: 303-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15655751
9. Ruane PJ, Richmond GJ, DeJesus E, et al. Pharmacodynamic effects of zidovudine 600 mg once/day versus 300 mg twice/day in therapy-naive patients infected with human immunodeficiency virus. Pharmacotherapy 2004; 24: 307-12. http://amedeo.com/lit.php?id=15040643

Caelyx® siehe Doxorubicin, liposomal

Cidofovir

Handelsname: Vistide®

Durchstechflaschen mit 375 mg in 5 ml (N1: 1).

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Hersteller: Gilead.

Indikation: CMV-Retinitis bei HIV-Patienten ohne renale Dysfunktion, vor allem bei Resistenzen oder Kontraindikationen gegen Ganciclovir bzw. Foscarnet. Als klinischer Heilversuch bei PML, Effekt allerdings fraglich.

Dosierung: Wöchentlich 5 mg/kg i.v. als Induktion, ab Tag 21 Erhaltung mit 5 mg/kg i.v. alle zwei Wochen. Plan (Komedikation, Hydratation, s.u.) erforderlich!

Nebenwirkungen: Niereninsuffizienz! Einzelfälle von akutem Nierenversagen nach einer Gabe. Seltener auch Neutropenie, Dyspnoe, Alopezie, verminderter Augeninnendruck, Iritis, Uveitis.

Fieber, Schüttelforst, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Übelkeit/Erbrechen sind eher durch Probenecid bedingt, sistieren meist innerhalb von 12 Stunden und werden durch Nahrungsaufnahme, Antipyretika, Antiemetika gelindert.

Hinweise/Warnungen:

Bei normaler Nierenfunktion folgendes Schema empfehlenswert (Protokoll):

Std –3	2 g Probenecid (4 Tbl. zu 500 mg), evtl. vorher 20 Trpf. Novaminsulfon plus 50 mg Prednisolon
Std –3 bis –1	1000-2000 ml NaCl 0,9 %
Std 0 bis + 2	Cidofovir in 500 ml NaCl 0,9 % über 1-2 Std. Parallel 1000 ml NaCl 0,9 %
Std +4	1 g Probenecid (2 Tbl. zu 500 mg), evtl. vorher 20 Trpf. Novaminsulfon
Std +10	1 g Probenecid (2 Tbl. zu 500 mg), evtl. vorher 20 Trpf. Novaminsulfon

Vor **jeder** Gabe Nierenfunktion (Serumkreatinin, Elektrolyte, Proteinurie) kontrollieren. Bei Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 0.3 mg/dl: Dosisreduktion auf 3 mg/kg. Bei Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 0.5 mg/dl über den Vortherapiewert: Absetzen. Cidofovir ist kontraindiziert bei Serumkreatinin > 1,5 mg/dl oder Kreatinin-Clearance < 55 ml/min oder Proteinurie > 100 mg/dl. Immer auf ausreichende Hydratation achten!

Nephrotoxische Medikamente wie Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet, intravenöses Pentamidin oder Vancomycin mindestens 7 Tage vorher absetzen.

Probenecid ist nötig, um die Nephrotoxizität zu reduzieren - cave Interaktionen mit Paracetamol, Aciclovir, ACE-Hemmern, ASS, Barbituraten, Benzodiazepinen, Bumetanid, Clofibrat, Methotrexat, Famotidin, Furosemid, Theophyllin.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=72

USA: http://hiv.net/link.php?id=71

Literatur:

1. Cundy KC, Petty BG, Flaherty J, et al. Clinical pharmacokinetics of cidofovir in HIV-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 1995, 39:1247-52. http://amedeo.com/lit.php?id=7574510
2. Marra CM, Rajicic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. AIDS 2002, 16:1791-1797. http://amedeo.com/lit.php?id=12218391
3. Plosker GL, Noble S. Cidofovir: a review of its use in cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Drugs 1999, 58:325-45. http://amedeo.com/lit.php?id=10473024

Clarithromycin

Handelsname: Klacid®, Mavid®, Clarithromycin-CT®, diverse Generika

Mavid® Filmtabletten mit 500 mg (N2: 50; N3: 100)

Klacid® Filmtabletten mit 250 mg (N1: 10; N2: 20).

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Abbott, diverse andere Firmen.

Indikation: Prophylaxe und Behandlung der MAC-Infektion. Infektionen des Respirationstraktes, HNO-Bereiches und der Haut.

Dosierung: Täglich 2 x 500 mg, sowohl als Primär-Prophylaxe als auch als Erhaltungstherapie. Ab Kreatinin-Clearance < 30 ml/min Dosisreduktion um 50 %.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Druckgefühl, selten auch Tenesmen, Diarrhoen). Allergische Reaktionen, Kopfschmerzen, Erhöhungen von Transaminasen, alkalischer Phosphatase und Bilirubin.

Hinweise/Warnungen: Keine gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, Carbamazepin, Cisaprid, Terfenadin, Pimozid und anderen Makrolid-Antibiotika wie Erythromycin oder Azithromycin.

Lopinavir und Ritonavir erhöhen die Clarithromycin-Spiegel.

Bei gleichzeitiger oraler Therapie mit Clarithromycin und AZT sollten die Medikamente im Abstand von 1 bis 2 Stunden eingenommen werden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Klacid®: http://hiv.net/link.php?id=74

USA: http://hiv.net/link.php?id=73 (Handelsname: Biaxin)

Literatur:

1. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in persons Clin Infect Dis 2003; 37: 1234-43. http://amedeo.com/lit.php?id=14557969
2. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic Mycobacterium avium complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. Ann Intern Med 1994, 121:905-11. http://amedeo.com/lit.php?id=7978715
3. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated Mycobacterium avium infection in patients with HIV. Clin Infect Dis 2000, 31:1245-52. http://amedeo.com/lit.php?id=11073759
4. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection in patients with advanced AIDS. N Engl J Med 1996, 335:384-91. http://amedeo.com/lit.php?id=8663871
5. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N Engl J Med 1996, 335:377-83. http://amedeo.com/lit.php?id=8676931

Clindamycin

Handelsnamen: z. B. Aclinda®, Clindabeta®, Clindamycin-ratiopharm®, Sobelin®

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Clindamycin wird von diversen Firmen hergestellt.

Indikation: Bei HIV-Patienten vor allem bei zerebraler Toxoplasmose.

Dosierung: Täglich 4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. oder 4 x 1 Tbl. à 600 mg (immer plus Daraprim® und Leukovorin®). Als Erhaltungstherapie (oral) mit halber Dosis. Bei Niereninsuffizienz Reduzierung auf ein Viertel bis ein Drittel der Normaldosis.

Nebenwirkungen: Diarrhoe bei 10-30 % der Patienten. Allergien sind ebenfalls häufig und erfordern häufig ein Absetzen. Bei Clostridium difficile-Infektion pseudomembranöse Kolitis: Das Spektrum reicht von leichter bis zu schwerer, schleimig-blutiger Diarrhoe, Leukozytose, Fieber, schweren Bauchkrämpfen, die bei Fortschreiten Peritonitis, Schock und toxisches Megakolon hervorrufen können.

Hinweise/Warnungen: Clindamycin ist kontraindiziert bei entzündlichen Darmkrankheiten und bei Antibiotika-induzierter Kolitis. Vorsicht bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, Asthma. Cave gleichzeitige Gabe von Antiperistaltika! Bei Diarrhoen unter Clindamycin: Absetzen und Vancomycingabe.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=77 (Handelsname dort: Dalacin®)

USA: http://hiv.net/link.php?id=76 (Handelsname Cleocin®).

Literatur:

1. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. Ann Intern Med 1992, 116:33-43. http://amedeo.com/lit.php?id=1727093

2. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996, 22:268-75. http://amedeo.com/lit.php?id=8838183

Combivir®

Die Tabletten enthalten 150 mg 3TC und 300 mg AZT.

Medikamentenklasse: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI).

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 2 x 1 Tablette.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) und Anämie sollten statt Combivir® die Einzelsubstanzen gegeben werden, um die Dosierung von 3TC und AZT anzupassen.

Warnungen und Nebenwirkungen: siehe auch 3TC und AZT/2010/drugs/azt.htm.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=78

USA: http://hiv.net/link.php?id=68

Cotrimoxazol

Handelsnamen: u. a. Cotrim-ratiopharm®, Cotrimstada®, Eusaprim®

Tabletten mit 80/400 mg und 160/800 mg ("forte) Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Saft 1 ml mit 8/40 mg (N1:100 ml), Ampullen mit 80/400 mg

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Cotrimoxazol wird von diversen Firmen hergestellt.

Indikation: Prophylaxe und Therapie der Pneumocystis-Pneumonie (PCP). Prophylaxe und Therapie (Reserve) der zerebralen Toxoplasmose.

Dosierung: PCP-*Prophylaxe*: täglich 80/400 mg oder dreimal pro Woche 160/800 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol. PCP-*Therapie*: 5 mg/kg (bezogen auf Trimethoprim) oral oder i.v. alle 8 Stunden für 21 Tage, also meist 3 x 5 bis 6 Amp. à 80/400 mg. Toxoplasmose-Prophylaxe: täglich 1 forte-Tablette (160/800 mg).

Bei Nierenfunktionseinschränkung: Halbierung der Dosis bei Kreatinin-Clearance von 15 bis 50 ml/min. Unter 15 ml/min ist Cotrimoxazol kontraindiziert.

Nebenwirkungen: Allergien. In hohen Dosen Myelotoxizität (Anämie, Neutropenie!), Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Transaminasenerhöhungen. Bei leichten Allergien kann oft weiter behandelt werden.

Hinweise/Warnungen: Vorsicht bei Sulfonamid-Allergie! Mit der Suspension für Kinder kann zur Desensibilisierung innerhalb von sechs Tagen langsam von 12.5, 25, 37.5, 50 und 75 auf 100 % der Dosis der 480 mg Tablette gesteigert werden (Details Leoung 2001, s.u.). Cotrimoxazol kann die Wirkung von Antikoagulantien und Phenytoin verstärken und die Wirkung oraler Kontrazeptiva reduzieren.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=79 (Handelsname: Bactrim®)

Literatur:

1. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced HIV. N Engl J Med 1995, 332:693-9. http://amedeo.com/lit.php?id=7854375
2. Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2004; 18: 1342-4. http://amedeo.com/lit.php?id=15362670
3. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected persons. Clin Infect Dis 1999, 29:775-783. http://amedeo.com/lit.php?id=10589887
4. Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis in HIV-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. J Infect Dis 2001, 184:992-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11574913
5. Para MF, Finkelstein D, Becker S, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia. ACTG 268. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 24:337-43. http://amedeo.com/lit.php?id=11015150

Crixivan® siehe Indinavir

Cymeven® siehe Ganciclovir

D4T (Stavudin)

Thymidin-Analogon, subjektiv gut verträglich und lange Zeit eine wichtige Alternative zu AZT. Aufgrund der mitochondrialen Toxizität (Lipoatrophie, Laktatazidosen, periphere Neuropathie), vor allem in Kombination mit DDI, ist der (langfristige) Einsatz von D4T inzwischen kritisch zu sehen.

Handelsname: Zerit®

Hartkapseln zu 15, 20, 30 und 40 mg (N3=56). Lösung 200 mg (N1, 1 mg/ml)

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: Bristol-Myers Squibb.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 2 x 40 mg bei Körpergewicht > 60 kg, jedoch 2 x 30 mg bei Körpergewicht < 60 kg. Bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Körpergewicht	Kreatinin-Clearance 26-50 ml/Min	Kreatinin-Clearance unter 26 ml/Min (inkl. Dialysepatienten)*
<60 kg	2 x 15 mg täglich	1 x 15 mg täglich
>60 kg	2 x 20 mg täglich	1 x 20 mg täglich

*Hämodialyse: D4T nach Dialyse und zur gleichen Zeit an den dialysefreien Tagen einnehmen

Nebenwirkungen: Mehr als andere NRTIs mitochondrial toxisch, Lipoatrophie. Periphere Neuropathien (PNP), vor allem in Kombination mit DDI (bis 24 %). Selten Diarrhoe, Übelkeit, Kopfschmerzen. Steatosis hepatis, Pankreatitis. Sehr selten, aber potentiell fatal: Laktatazidose (v.a. mit DDI, auch bei Schwangeren!).

Hinweise/Warnungen: Wegen Antagonismus keine Kombination mit AZT. D4T ist kontraindiziert bei PNP. Möglichst neurotoxische Medikamente vermeiden (Ethambutol, Cisplatin, INH, Vincristin etc.). D4T kann auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=81

Literatur:

1. Domingo P, Labarga P, Palacios R, Guerro MF, Terron JA, Elias MJ et al. Improvement of dyslipidemia in patients switching from stavudine to tenofovir: preliminary results. AIDS 2004; 18: 1475-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15199328
2. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. JAMA 2004; 292: 191-201. http://amedeo.com/lit.php?id=15249568
3. John M, McKinnon EJ, James IR, et al. randomized, controlled, 48-week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to combivir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in hiv-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33: 29-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12792352
4. Llibre JM, Domingo P, Palacios R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. AIDS 2006; 20: 1407-14. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16791015
5. McComsey GA, Paulsen DM, Lonergan JT, et al. Improvements in lipoatrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. AIDS 2005; 19: 15-23. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15627029
6. Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. JAMA 2004; 292: 180-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15249567
7. Shah SS, Rodriguez T, McGowan JP. Miller Fisher variant of Guillain-Barre syndrome associated with lactic acidosis and stavudine therapy. Clin Infect Dis 2003; 36: e131-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12746793

Dapson

Handelsname: Dapson-Fatol®

Tabletten mit 50 mg (N2: 35; N2: 50; N3: 100).

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Fatol.

Indikation: Reservemedikament zur Prophylaxe von PCP und Toxoplasmose.

Dosierung: täglich 100 mg. Alternative: 1 x 1 Tbl. à 50 mg **plus** Pyrimethamin 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Woche **plus** Folinsäure 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Woche.

Nebenwirkungen: Allergien (Juckreiz, Hautausschlag), Fieber. Häufig auch hämolytische Anämie (LDH-Erhöhung fast obligat!), Hepatitis.

Hinweise/Warnungen: Dapson ist kontraindiziert bei schwerer Anämie und mit Vorsicht anzuwenden bei G6PD-Mangel. Mediterraner G6PD-Mangel gilt als Kontraindikation. Keine gleichzeitige Gabe von DDI, Antazida und H2-Blockern (Abstand von mindestens zwei Stunden). Eine LDH unter Dapson ist diagnostisch nicht verwertbar. Rifabutin, Rifampicin senken die Dapson-Spiegel.

Literatur:

1. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. N Engl J Med 1998, 339:1889-95. http://amedeo.com/lit.php?id=9862944
2. Girard PM, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. N Engl J Med 1993, 328:1514-20. http://amedeo.com/lit.php?id=8479488
3. Torres RA, Barr M, Thorn M, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis. Am J Med 1993, 95:573-83. http://amedeo.com/lit.php?id=8018144

Daraprim® siehe Pyrimethamin

Darunavir (TMC-114)

Neuer, gut verträglicher PI mit beachtlicher Aktivität gegen PI-resistente Viren. Darunavir wird mit Ritonavir geboostert und gut vertragen. Obwohl chemisch verwandt mit Amprenavir, scheint die Vorbehandlung mit Fosamprenavir die Wirkung dieser wichtigen Salvage-Substanz nicht zu kompromittieren.

Handelsname: Prezista® Tabletten mit 300 mg.

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: Tibotec.

Indikation: Intensiv vorbehandelte Patienten, bei denen es bei zwei oder mehr PI-haltigen Kombinationen zu einem Therapieversagen gekommen ist.

Dosierung: Täglich 2 x 600 mg (jeweils zwei Tabletten) + 2 x 100 mg Ritonavir.

Nebenwirkungen: Moderate gastrointestinale Beschwerden. Dyslipiämie wohl nicht so ausgeprägt wie bei anderen PIs, Daten zur Lipodystrophie fehlen. Hautausschlag (7 %) in den ersten 2 Wochen.

Interaktionen: bestehen mit Lopinavir – die Plasmaspiegel von Darunavir sinken, die Kombination sollte vermieden werden. Da Darunavir über das Cytochrom P450-System abgebaut wird, sind einige Interaktionen zu beachten. Nicht kombiniert werden dürfen: Johanniskraut, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Midazolam, Triazolam, Ergotaminderivate, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin. Dosisanpassungen sind teilweise erforderlich bei:

- Efavirenz: wohl erniedrigte Darunavir- und erhöhte Efavirenz-Spiegel.
- Statt Pravastatin Atorvastatin in der niedrigsten Dosis (10 mg) verwenden. Die Rifabutindosis muß auf 150 mg alle zwei Tage reduziert werden. Darunavir erhöht die Spiegel von Kalziumantagonisten; senkt Methadonspiegel; inferiert mit empfängnisverhütenden Pillen.
- Maximaldosen von PDE5-Inhibitoren bei Darunavir-Gabe: 10 mg Cialis® in 72 Stunden; 2.5 mg Levitra® in 72 Stunden; 25 mg Viagra® in 48 Stunden.

Für weitere Informationen (Azole, Cyclosporin, SSRIs u.a.) siehe Produktinfo.

Hinweise/Warnungen:

Darunavir zu den Mahlzeiten einnehmen. Vorsicht bei Sulfonamidallergie.

Literatur:

1. Arasteh K, Clumeck N, Pozniak A, et al. TMC114/ritonavir substitution for protease inhibitor(s) in a non-suppressive antiretroviral regimen: a 14-day proof-of-principle trial. AIDS 2005; 19: 943-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15905675
2. De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, et al. TMC114, a novel HIV type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 2314-21. http://amedeo.com/lit.php?id=15917527
3. Kovalevsky AY, Tie Y, Liu F, et al. Effectiveness of nonpeptide clinical inhibitor TMC-114 on HIV-1 protease with highly drug resistant mutations D30N, I50V, and L90M. J Med Chem 2006; 49: 1379-87. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16480273
4. Poveda E, Blanco F, Garcia-Gasco P, et al. Successful rescue therapy with darunavir (TMC114) in HIV-infected patients who have failed several ritonavir-boosted protease inhibitors. AIDS 2006; 20: 1558-60. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16847414
5. Sekar VJ, Lefebvre E, De Paepe E, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114/r and omeprazole or ranitidine in HIV-negative healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2007; Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=17210768
6. Surleraux DL, Tahri A, Verschueren WG, et al. Discovery and selection of TMC114, a next generation HIV-1 protease inhibitor. J Med Chem 2005; 48: 1813-22. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15771427

Daunorubicin, liposomal

Handelsname: DaunoXome®

Durchstechflaschen mit 50 mg liposomalem Daunorubicin.

Medikamentenklasse: Zytostatikum.

Hersteller: Gilead.

Indikation: Kaposi-Sarkom bei CD4-Zellen < 200/µl und ausgeprägtem mukokutanen oder viszeralem Befall.

Dosierung: 40 mg/m^2 i.v. über 30-60 Minuten, alle 2-3 Wochen.

Nebenwirkungen: Während der Infusion: Rückenschmerzen, Gesichts- und Nakkenrötung. Die Symptome klingen in der Regel ab, wenn die Infusion verlangsamt oder angehalten wird. Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost. Panzytopenien, Erhöhungen der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase. Bei Knochenmarkdepression (Neutrophile < 1.000/µl) Zyklus verschieben und ggf. Gabe von G-CSF. Cave Kardiotoxität – Kardiomyopathie!

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber Anthrazyklinen, Cave Herzerkrankungen, Anthrazyklin-Vorbehandlung.

Vor Therapiebeginn Bestimmung der LVEF. Danach Echokardiographie ab einer kumulativen Dosis von 240 mg/m^2 vor jedem Zyklus.

Internationale Informationsquellen:

USA: http://hiv.net/link.php?id=82 (2.3 MB)

Literatur:

1. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 1996; 14: 2353-64. http://amedeo.com/lit.php?id=8708728
2. Fumagalli L, Zucchetti M, Parisi I, et al. The pharmacokinetics of liposomal encapsulated daunorubicin are not modified by HAART in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma. Cancer Chemother Pharmacol 2000, 45: 495-501. http://amedeo.com/lit.php?id=10854138
3. Hjortsberg C, Persson U, Lidbrink E, Bennett C. Cost-effectiveness analysis of pegylated-liposomal doxorubicin and liposomal daunorubicin treatments in patients with Kaposi's sarcoma. Acta Oncol 1999, 38:1063-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10665764
4. Rosenthal E, Poizot-Martin I, Saint-Marc T, Spano JP, Cacoub P. Phase IV study of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in AIDS-related Kaposi sarcoma. Am J Clin Oncol 2002, 25:57-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11823698

DaunoXome® siehe Daunorubicin, liposomal

DDC (Zalcitabin)

Der Vertrieb von DDC (HIVID®) wurde in 2006 wegen umständlicher Einnahme, mäßiger Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Kreuzresistenzen eingestellt.

DDI (Didanosin)

Einer der ersten NRTIs, der heute aufgrund der Nebenwirkungen (Pankreatitis 10 %) und der mitochondrialen Toxizität nur noch in bestimmten Resistenz-Situationen eingesetzt wird. Die Dosis ist an das Körpergewicht anzupassen, Kombinationen mit Tenofovir und D4T sollten vermieden werden.

Handelsname: Videx®

Magensaft-resistente Hartkapseln zu 125, 200, 250 und 400 mg (N3=60). Als Pulver 1 Flasche mit 4 g.

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: Bristol-Myers Squibb.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 1 x 400 mg (Körpergewicht > 60 kg) bzw. 1 x 250 mg (Körpergewicht < 60 kg). DDI muss nüchtern, das heißt frühestens 2 Stunden nach oder spätestens 1 Stunde vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Nebenwirkungen: Diarrhoe, Übelkeit, Kopfschmerzen. DDI-spezifisch: Pankreatitis, auch bei längerer Gabe! Periphere Polyneuropathie. Selten Laktatazidose, vor allem bei Kombination mit D4T und Ribavirin.

Hinweise/Warnungen: Akute und chronische Pankreatitis sind Kontraindikationen, ebenso Therapie mit Ribavirin! Vorsicht bei D4T, Ethambutol, Cisplatin, Disulfiram, INH, Vincristin etc. (PNP).

Bei gleichzeitiger Gabe von Tenofovir steigen Cmax und AUC von DDI um 28 % bzw. 44 % an. Die DDI-Dosis sollte unbedingt auf 250 mg reduziert werden, Tenofovir zwei Stunden vor oder eine Stunde nach DDI eingenommen werden, am besten sollten beide gar nicht kombiniert werden (siehe HAART-Kapitel).

Auch mit Indinavir, Dapson, Ketoconazol, Itraconazol, Tetrazyklinen oder Indinavir sollte ein zeitlicher Abstand von zwei Stunden eingehalten werden.

Anfangs monatlich Kontrollen von Amylase, Blutbild, Transaminasen, Bilirubin. Patienten über die Symptome einer Pankreatitis aufklären. DDI bei klinischem Verdacht absetzen, Reexposition vermeiden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=87

USA: http://hiv.net/link.php?id=86

Literatur:

1. Leon A, Mallolas J, Martinez E, et al. High rate of virological failure in maintenance antiretroviral therapy with didanosine and tenofovir. AIDS 2005; 19: 1695-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16184042
2. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. Lancet 2004; 364: 65-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15234858
3. Moreno A, Quereda C, Moreno L, et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. Antivir Ther 2004; 9: 133-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15040545
4. Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing Didanosine. Clin Infect Dis 2003; 36: 1082-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12684925

Diflucan® siehe Fluconazol

Delavirdin

Wegen ungünstiger Einnahmemodalitäten, hoher Pillenzahl und Interaktionen kaum noch eingesetzter NNRTI, der in Europa ohnehin nicht zugelassen ist.

Handelsname: DLV, Rescriptor®; Abk.: DLV.

Tabletten mit 100 mg und 200 mg (können auch in Wasser aufgelöst werden!)

Medikamentenklasse: NNRTI.

Hersteller: Pfizer.

Indikation: HIV-Infektion. In Europa nicht zugelassen.

Dosierung: Täglich 3 x 400 mg.

Nebenwirkungen: Exanthem, das meist in den ersten sechs Wochen auftritt. In leichten Fällen Antihistaminika, bei systemischen Symptomen (Fieber, Konjunktivitis, Muskelschmerzen) DLV absetzen. Übelkeit, Transaminasenerhöhungen.

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit Rifabutin, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Alprazolam, Astemizol, Phenobarbital, Cisaprid, Midazolam, Terfenadin und Triazolam.

Delavirdin interagiert durch eine Reduktion der CYP3A-Aktivität mit zahlreichen Medikamenten. Es erhöht die AUC von einigen PIs (Saquinavir, Nelfinavir), Sildenafil, Dapson, Clarithromycin, Quinidin und Warfarin. Delavirdinspiegel werden erniedrigt durch DDI, H_2-Blocker, Carbamazepin, Phenytoin und Antazida.

Internationale Informationsquellen:

USA: http://hiv.net/link.php?id=178

Literatur:

1. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. Clin Infect Dis 2000, Suppl 2:S130-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10860897
2. Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease inhibitors. AIDS 2002; 16: 798-9.
3. Shelton MJ, Hewitt RG, Adams J, Della-Coletta A, Cox S, Morse GD. Pharmacokinetics of Ritonavir and Delavirdine in HIV-Infected Patients. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1694-1699. http://amedeo.com/lit.php?id=12709342

Doxorubicin (liposomal)

Handelsname: Caelyx®

Durchstechflaschen mit 10 ml (20 mg) und 25 ml (50 mg).

Medikamentenklasse: Anthrazyclin.

Hersteller: Essex.

Indikation: AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom mit <200 CD4-Zellen/µl und ausgedehnter mukokutaner oder viszeraler Beteiligung.

Dosierung: 20 mg/m² i.v. in 250 ml 5 % Glukose über 30 min, alle 2-3 Wochen.

Nebenwirkungen: Kardiomyopathie. Myelosuppression und Stomatitis (selten schwer), Hand-Fuß-Syndrom (schmerzhafte Rötungen). Therapie: Kühlung der betroffenen Stellen. Cave Paravasate (nie s.c. oder i.m., keine Bolusgabe!)

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert bei Kardiomyopathie, schwerer Knochenmarksdepression (Neutrophile < 1.000/µl, Thrombozyten < 50.000/µl).

Kontraindiziert bei Kardiomyopathie, Vortherapie mit Anthrazyklindosen oberhalb der Kumulativdosis. EKG und Herzecho (linksventrikuläre Ejektionsfraktion?) vor und während Therapie, ab Kumulativdosis von 450 mg/m² vor jedem Zyklus.

Hand-Fuss-Syndrom wird durch Schwitzen, Druck, Reibung gefördert – keine engen Handschuhe, Sonne, langes Duschen. Gekühlte Getränke sind günstig!

Die Substanz ist teuer (2 x 20 mg kosten laut Roter Liste zusammen 1343 Euro)

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=173

Literatur:

1. Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. AIDS 2004; 18: 1737-40. http://amedeo.com/lit.php?id=15280789

2. Nunez M, Saballs P, Valencia ME, et al. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving HAART. HIV Clin Trials 2001; 2: 429-37. http://amedeo.com/lit.php?id=11673818

Efavirenz

Viel verwendeter und gut wirksamer NNRTI, dessen wesentliches Problem die vielfältigen ZNS-Nebenwirkungen (Störungen der Schlafarchitektur, morgendlicher Schwindel und Benommenheit: „dizzyness“) sind. Weitere Nachteile sind Interaktionen und die für alle NNRTIs geltende Anfälligkeit für Kreuzresistenzen. Efavirenz ist auch in der Fixkombination Atripla® enthalten.

Handelsname: Sustiva® oder Stocrin®. Auch Bestandteil von Atripla® .

Sustiva®: Filmtabletten zu 600 mg (N2:30). Hartkapseln zu 50 mg, 100 mg, 200 mg

Atripla®: Tabletten (600 mg plus 200 mg Emtricitabin + 300 mg Tenofovir).

Medikamentenklasse: NNRTI.

Hersteller: BMS (Sustiva®); MSD (Stocrin®); Gilead/BMS/MSD (Atripla®)

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: täglich 600 mg kurz vor dem Schlafengehen, auf leeren Magen.

Nebenwirkungen: ZNS-Symptome häufig: Alpträume, Verwirrtheit, Schwindel, Benommenheit, Depression, Konzentrationsschwierigkeiten, Schlaflosigkeit, Depersonalisationsgefühle. Diese Symptome bilden sich meist nach einigen Wochen zurück. Exanthem (15 %) in den ersten Wochen, meist milde, meist Weiterbehandlung möglich. Erhöhung der Leber- und Gallenwerte (yGT). Dyslipidämie, gelegentlich sehr unangenehme, schmerzhafte Gynäkomastie.

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert in der Schwangerschaft. Cave bei Frauen in gebärfähigem Alter, möglichen Kinderwunsch ansprechen!

Kontraindiziert sind die gleichzeitige Gabe von Ergotaminen, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Terfenadin und Triazolam. Keine Kombination mit Pille.

In Kombination mit Efavirenz Dosiserhöhungen von Lopinavir/r (2 x 3 Tbl/Tag (TDM!), Atazanavir/r (400/100 mg), Rifabutin (450 mg), Methadon (um 20-30 %).

Keine Einnahme zu fettreichen Mahlzeiten (schlechtere Absorption).

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=89

USA: http://hiv.net/link.php?id=88 (Handelsname: Stocrin®).

Literatur:

1. Boffito M, Rossati A, Reynolds HE, et al. Undefined duration of opiate withdrawal induced by efavirenz in drug users with hiv infection and undergoing chronic methadone treatment. AIDS Res Hum Retroviruses 2002; 18: 341-2.
2. Clifford DB, Evans S, Yang Y, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. Ann Intern Med 2005; 143: 714-21. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16287792
3. Frampton JE, Croom KF. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: triple combination tablet. Drugs 2006; 66: 1501-12 Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16906786
4. Fumaz CR, Munoz-Moreno JA, Molto J, et al. Long-term neuropsychiatric disorders on efavirenz-based approaches: quality of life, psychologic issues, and adherence. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 38: 560-5. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15793366
5. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. AIDS 2002, 16: 299-300.
6. Gallego L, Barreiro P, del Rio R, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. Clin Infect Dis 2004; 38: 430-2. Epub 2004 Jan 09. http://amedeo.com/lit.php?id=14727217
7. Mira JA, Lozano F, Santos J, et al. Gynaecomastia in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: association with efavirenz and didanosine treatment. Antivir Ther 2004; 9: 511-7. http://amedeo.com/lit.php?id=15456082
8. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. N Engl J Med 1999, 341:1865-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10601505
9. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. Lancet 2004; 363: 1253-63. http://amedeo.com/lit.php?id=15094269

Emtricitabin (FTC)

Gut verträgliches Cytidin-Analogon, das biochemisch und im Resistenzspektrum 3TC ähnlich ist, allerdings eine längere Halbwertszeit hat. Als Kombinationspartner in Truvada® und Atripla® viel verwendet.

Handelsname: Emtriva®. Auch Bestandteil von Truvada® und Atripla®

Emtriva® Hartkapseln zu 200 mg (N2:30). Lösung: 170 ml (1 mg = 10 mg)

Truvada® (Emtricitabin 200 mg + Tenofovir 300 mg)

Atripla® (Emtricitabin 200 mg + Efavirenz 600 mg + Tenofovir 300 mg).

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: Gilead (Emtriva® und Truvada®); Gilead, BMS, MSD (Atripla®)

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: täglich 1 x 200 mg (Lösung 240 mg = 24 ml empfohlen). Bei verminderter Kreatinin-Clearance statt Kombinationspräparate Einzelpräparate verwenden (Dosis siehe dort). Emtricitabin wird wie folgt angepasst:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	**Dosierung**
30–49	200 mg alle 2 Tage
15–29	200 mg alle 3 Tage
unter 14 oder Dialyse	200 mg alle 4 Tage

Nebenwirkungen: Selten, am ehesten Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe, Hautausschlag. Möglicherweise auch Hyperpigmentationen.

Hinweise: Bei HBV-Koinfektion Gefahr des Rebounds der Hepatitis nach Absetzen von FTC. Möglichst nicht absetzen, oder Leberwerte kontrollieren.

Internationale Informationsquellen:

USA: http://hiv.net/link.php?id=223

Emtriva: http://www.gileadhiv.com/pdf/EmtrivaFPI.pdf

Truvada: http://www.truvada.com/fpi.pdf

Atripla: http://www.atripla.com/images/7_2006_GS_21_937_001_ATRIPLA_US_PI.pdf

Literatur:

1. Dando TM, Wagstaff AJ. Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. Drugs 2004; 64: 2075-82 http://amedeo.com/lit.php?id=15341498
2. Frampton JE, Croom KF. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: triple combination tablet. Drugs 2006; 66: 1501-12 Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16906786
3. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med 2006; 354: 251-60. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16421366
4. Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. JAMA 2004; 292: 180-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15249567
5. Saag MS. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and Hepatitis B Virus. CID 2006; 42: 126-31. http://amedeo.com/lit.php?id=16323102

Emtriva® siehe Emtricitabin

Enfuvirtide siehe T-20

Epivir® siehe 3TC (am Anfang des Medikamententeils)

Eremfat® siehe Rifampicin

Erypro® siehe Erythropoetin

Erythropoetin

Handelsname: Erypo®

u.a. Durchstechflaschen mit 2.000, 4.000 oder 10.000 I.E./ml (jeweils N1: 6).

Medikamentenklasse: Antianämikum.

Hersteller: Janssen-Cilag.

Indikation: Anämie bei chronischem Nierenversagen, Reduktion des Transfusionsbedarfs von Tumor-Patienten, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion besteht. Asymptomatisch frühestens bei Hb unter 10-11 g/dl, falls der endogene Erythropoetin-Spiegel unter 500 mU/ml liegt).

Dosierung: Je nach Indikation 3 x 50-100 I.E./kg/Woche s.c. bis Hämatokrit von 30-35 %. Bei fehlendem Ansprechen Dosissteigerung, falls kein Ansprechen nach weiteren 6 Wochen: Absetzen. Bei Ansprechen reicht Erhaltungsdosis von 100-200 I.E./kg/Woche. Ab Hämatokrit > 40 % oder Hb > 13 g/dl: Absetzen.

Nebenwirkungen: Insbesondere anfangs grippeähnliche Symptome wie Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwächegefühl, Benommenheit, Müdigkeit.

Hinweise/Warnungen: Erythropoetin ist kontraindiziert bei unkontrolliertem Bluthochdruck. Es ist teuer und sollte sehr sparsam eingesetzt werden. Vor Beginn der Behandlung sind andere Ursachen der Anämie auszuschließen. Hierzu zählen

Vitamin-B12-Mangel, Folsäure-Mangel, Eisenmangel, okkulter Blutverlust, hämatologische Krankheiten wie Thalassämie und Myelodysplasien.

AIDS-Erkrankungen mit Knochenmarkbeteiligung wie MAC-Infektion, Tuberkulose, CMV-Infektion, maligne Lymphome, Kaposi-Sarkom.

Anfangs engmaschige Blutdruckkontrollen!

Kontraindiziert ist die subkutane Verabreichung von Erypo® bei chronisch niereninsuffizienten Patienten wegen des Risikos einer Antikörper-vermittelten Erythroblastopenie (Pure Red Cell Aplasia), siehe http://hiv.net/link.php?id=193.

Erypro® bei 2-8° Celsius in der Originalverpackung lagern. Nicht einfrieren!

Wechselwirkungen: Erythropoetin kann die Wirkung gleichzeitig verabreichter Antihypertensiva vermindern. Bei gleichzeitiger antikonvulsiver Therapie ist eine Erhöhung der Krampfneigung möglich.

Internationale Informationsquellen: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=93 (Handelsname: Eprex®)

Filgrastim siehe G-CSF

Ethambutol

Handelsnamen: z. B. EMB-Fatol®, Myambutol®

EMB-Fatol®: Tabletten mit 100 mg (N2: 50; N3: 100). Filmtabletten mit 250 mg, 400 mg und 500 mg (N2: 50; N3: 100). Injektionslösung mit 1 g in 10 ml (N2: 10).

Myambutol®: Filmtabletten mit 100 mg und 400 mg (jeweils N2: 50 und N3: 100). Injektionslösung mit 400 mg in 4 ml (N2: 10 A.) und 1000 mg in 10 ml (N2: 5 A.).

Medikamentenklasse: Tuberkulostatikum.

Hersteller: Riemser, Fatol.

Indikation: Tuberkulose, MAC-Infektionen.

Dosierung: Täglich 15 bis 25 mg/kg (maximal 2 g), meist täglich 1 x 3 Tabletten zu 400 mg. Ethambutol sollte nur in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden.

Dosisreduktion bei Nierenfunktionseinschränkung:

Kreatinin-Clearance	Dosierung
über 75 ml/min	25 mg/kg
40-75 ml/min	15 mg/kg
30-40 ml/min	15 mg/kg jeden zweiten Tag
<30 ml/min	Serumspiegelbestimmung erforderlich*

Die Serumspiegel sollten nach 2-4 Stunden im Bereich der minimalen Hemmkonzentrationen 2-5 µg/ml liegen

Nebenwirkungen: Ethambutol kann eine Optikusneuritis mit Visusstörungen (Abnahme der Sehkraft, Gesichtsfeldeinschränkungen und Ausfall des Farbsinnes im Rot-Grün-Bereich) verursachen. Sie ist in den meisten Fällen reversibel, wenn Ethambutol sofort abgesetzt wird.

Weitere Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel. Pruritus, Gelenkschmerzen, erhöhte Serum-Harnsäurespiegel (akute Gichtanfälle möglich!), abnorme Leberfunktionstests.

Hinweise/Warnungen: Ethambutol ist kontraindiziert bei vorbestehender Schädigung des Nervus opticus. Augenärztliche Untersuchung vor Therapiebeginn und danach in 4-wöchigen Abständen (Farbsehen, Gesichtsfeld, Sehschärfe). Bei Auftreten medikamentös bedingter Sehstörungen ist das Präparat sofort abzusetzen, um eine Optikusatrophie zu vermeiden.

Die Patienten sind vor Beginn der Behandlung daher auf die Möglichkeit des Auftretens von Sehstörungen hinzuweisen und aufzufordern, diese sofort dem behandelnden Arzt zu melden.

Aluminiumhydroxyd reduziert die Absorption von Ethambutol; daher sollte letzteres mindestens 1 Stunde vor einem Antazidum eingenommen werden.

Leberwerte, Harnsäure monatlich kontrollieren.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=179

Literatur:

1. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N Engl J Med 1996, 335:377-83. http://amedeo.com/lit.php?id=8676931

2. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with HIV infection. Clin Infect Dis 1998, 27:1278-85. http://amedeo.com/lit.php?id=9827282

Etravirin (TMC-125)

Neuer NNRTI, der auch gegen NNRTI-resistente HIV-Stämme wirkt und in Deutschland seit Februar 2007 in einem Expanded Access Programm verfügbar ist. Voraussetzung für eine Teilnahme sind u.a. begrenzte Therapieoptionen nach Vorbehandlung (NNRTI + NRTI + mindestens 2 Therapie-Regime auf PI-Basis).

Handelsname: Noch nicht bekannt.

Medikamentenklasse: NNRTI.

Hersteller: Tibotec.

Dosierung: 2 x 200 mg (2 x 2 Pillen)

Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Diarrhoe, Hautausschlag („Rash“).

Interaktionen: Tipranavir, Nevirapin und Efavirenz reduzieren die Etravirin-Exposition deutlich und sollten daher nicht kombiniert werden. Etravirin steigert die Fosamprenavir/r-Exposition (+ 69 %, eventuell FPV/r-Dosis anpassen. Etravirin kann mit Rifabutin und Clarithromycin in den meisten Situationen zwar ohne Dosisanpassung eingesetzt werden; bei der MAC-Therapie wird jedoch empfohlen, Clarithromycin nicht einzusetzen. Etravirin reduziert die Sildenafil-Exposition um 69 %. Wohl keine Dosisanpassung von Protonenpumpen-Hemmern, H2-Blockern, Methadon und empfängnisverhütenden Hormonen notwendig.

Literatur:

1. Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4680-6. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15561844

2. Gruzdev B, Rskhmanova A, Doubovskaya E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naive, HIV-1 infected subjects. AIDS 2003; 17: 2487-94. http://amedeo.com/lit.php?id14600520

3. Sankatsing SU, Weverling GJ, Peeters M, et al. TMC125 exerts similar initial antiviral potency as a five-drug, triple class antiretroviral regimen. AIDS 2003; 17:2623-7. http://amedeo.com/lit.php?id=14685056

Fosamprenavir

Ist als ein Kalzium-Phophatester von Amprenavir besser löslich und resorbierbar, die Pillenzahl ist daher deutlich reduziert. Recht gut verträglich, interessantes Resistenzprofil und variable Einnahmemöglichkeiten (siehe unten).

Handelsname: Telzir®; USA: Lexiva®

Filmtabletten mit 700 mg (60 = N3). Suspension 50 mg/ml (225 ml Flasche = N1)

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: HIV-Infektion, sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patienten.

Dosierung: ist für **therapienaive** Patienten variabel:

- 2 x 700 mg + 2 x 100 mg Ritonavir (2 x 2 Pillen, übliche Dosis)
- 2 x 1400 mg (ohne Ritonavir, in Europa nicht zugelassen!).
- 1 x 1400 mg + 1 x 200 mg Ritonavir (1 x 4 Pillen; nicht in Europa).

Für **PI-vorbehandelte** Patienten kommt nur die folgende Dosierung in Frage:

- 2 x 700 mg + 2 x 100 mg Ritonavir (2 x 2 Pillen)

Fosamprenavir kann nüchtern oder zum Essen eingenommen werden.

Nebenwirkungen: am häufigsten Diarrhoen. Seltener Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag (bis 20 %). Selten Stevens-Johnson-Syndrom (<1 %).

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert sind Cisaprid, Pimozid, Midazolam, Triazolam, Ergotamin. Bei Boosterung mit Ritonavir sind Flecainid und Propafenon kontraindiziert. Lebensbedrohliche Interaktionen möglich bei Amiodaron, Lidocain (systemisch), trizyklischen Antidepressiva und Chinidin. Keine gleichzeitige Gabe von Rifampicin (reduziert die Plasmaspiegel von Amprenavir um 90 %), Delavirdin oder Johanniskraut; Zurückhaltung mit Simvastatin, Lovastatin, Sildenafil, Vardenafil. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Dexamethason können die Plasmaspiegel von Amprenavir senken. Rifabutin: Dosisreduktion von Rifabutin um 50 %, bei Fosamprenavir-Boosterung Dosisreduktion von Rifabutin um 75 % (statt 300 mg pro Tag nur 150 mg jeden zweiten Tag oder 150 mg 3 x/Woche). Methadondosis muss evtl. erhöht werden.

Efavirenz kann die Plasmaspiegel deutlich (wahrscheinlich klinisch relevant) senken. Dies gilt nicht, wenn Fosamprenavir geboostert wird. Allerdings: Bei Once Daily Fosamprenavir/r sollte die Ritonavirdosis auf **1 x 300 mg** erhöht werden: Cave Kombination mit Lopinavir (Plasmaspiegel beider Substanzen sinken).

Ketoconazol, Itraconazol: Bei Gabe von >400 mg/Tag eventuell Dosisreduktion des Azols. Bei Ritonavir-Boosterung maximal 200 mg/Tag. Vorsicht bei Sulfonamidallergie, reduzierter Leberfunktion.

Internationale Informationsquellen:

USA: http://hiv.net/link.php?id=222

Literatur:

1. Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naive patients with HIV infection. Drugs 2004; 64: 2101-24. http://amedeo.com/lit.php?id=15341507

2. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks. Lancet 2006; 368: 476-82. http://amedeo.com/lit.php?id=16890834

3. Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. AIDS 2004; 18: 1529-37. http://amedeo.com/lit.php?id=15238771

Fluconazol

Mittel der Wahl zur Behandlung von Candidosen bei HIV-Infektion und zur Sekundärprophylaxe der Kryptokokkose (auch Bestandteil der Akuttherapie).

Handelsname: Diflucan®, Fluconazol CT/Stada, diverse Generika.

Kapseln mit 50 mg, 100 mg und 200 mg (jeweils N1: 20; N2: 50; N3: 100).

Saft mit 50 mg pro 10 ml (N1: 150 ml). Trockensaft mit 50 mg in 5 ml.

Infusionsflaschen mit 100 mg, 200 mg und 400 mg (jeweils: N1: 5).

Medikamentenklasse: Antimykotikum.

Hersteller: Pfizer, diverse andere Firmen

Indikation: Candida-Infektionen, Kryptokokkose, einige seltene Mykosen.

Dosierung: Bei oropharyngealer Candidose täglich oral 1 x 100 mg, bei Soor-Ösophagitis 1 x 200 mg für 7-10 Tage. Am ersten Tag die doppelte Dosis. Bei Persistenz nach 10 Tagen Versuch mit höherer Dosis (bis 800 mg täglich) möglich.

Kryptokokken-Meningitis: Initial täglich 400-800 mg, möglichst kombiniert mit Flucytosin und Amphotericin B). Nach Ende der Akutbehandlung – in der Regel nach 6 Wochen – Suppressionstherapie mit täglich 200 mg Fluconazol.

Nierenfunktionsstörung: Dosis halbieren bei Kreatinin-Clearance von 50 bis 10 ml/min; Dosis auf 25 % reduzieren bei Werten <10 ml/min.

Nebenwirkungen: selten gastrointestinale Beschwerden und Transaminasenerhöhungen. Reversible Alopezie bei etwa 10 % bei Dosierungen über 400 mg/Tag.

Hinweise/Warnungen: Bei Langzeitanwendung Azol-resistente Candida-Stämme. Keine Wirkung gegen C. krusei, Aspergillen. Bei C. glabrata muss höher dosiert werden (dosisabhängig empfindlich).

Reduzierte Fluconazolspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Rifabutin/Rifampicin. Fluconazol erhöht Serumkonzentrationen von Rifabutin, Atovaquon, Clarithromycin, Theophyllin, Opiaten, Marcumar, Benzodiazepinen, Cyclosporin, Tacrolimus, Phenytoin, Antikonvulsiva sowie von AZT.

Die Tabletten werden gut resorbiert, Infusionen (2-3 mal teurer) sind nur bei mangelnder Adhärenz, schwerer Mukositis bzw. Resorptionsproblemen sinnvoll.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=95

USA: http://hiv.net/link.php?id=94

Literatur:

1. Bicanic T, Harrison T, Niepieklo A, Dyakopu N, Meintjes G. Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: the role of fluconazole resistance and immune reconstitution. Clin Infect Dis 2006; 43: 1069-73. http://amedeo.com/lit.php?id=16983622
2. Friese G, Discher T, Fussle R, Schmalreck A, Lohmeyer J. Development of azole resistance during fluconazole maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal disease. AIDS 2001, 15:2344-5.
3. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis. Clin Infect Dis 2005; 41: 1473-80. http://amedeo.com/lit.php?id=16231260
4. Vasquez JA, Peng G, Sobel JD, et al. Evolution of antifungal susceptibility among candida species isolates recovered from HIV-infected women receiving fluconazole prophylaxis. Clin Infect Dis 2001, 33: 1069-75. http://amedeo.com/lit.php?id=11528582
5. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. Clin Infect Dis 2004; 39: 842-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15472817
6. Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 248-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11751146

Fortovase® siehe Saquinavir

Foscarnet

Handelsname: Foscavir®

Infusionsflaschen zu 250 ml mit 24 mg/ml (N3: 6)

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Hersteller: AstraZeneca.

Indikation: Reservemittel für die Induktions- und Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis. Schwere, Aciclovir-resistente Herpes- oder Varizella-Zoster-Infektionen.

Dosierung: Während der Induktionstherapie (2-3 Wochen) der CMV-Retinitis täglich 2 x 90 mg/kg i.v. über mindestens 2 Stunden. Erhaltungstherapie: täglich 1 x 90-120 mg/kg über 2 Stunden. HSV- und VZV: 2 x 60 mg/kg i.v. für 2 Wochen.

Nebenwirkungen: Nephrotoxizität! Meist reversibel nach Absetzen. Elektrolytverschiebungen (Hypokalzämie, Hypokaliämie) ebenfalls häufig. Seltener Anämie, Neutropenie, Fieber, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe. Oft schmerzhafte Penis-Ulzera (Waschen nach jedem Wasserlassen!)

Hinweise/Warnungen: Gute Hydratation! Mindestens 2,5 Liter Flüssigkeitszufuhr täglich. Um Hypokalzämien zu vermeiden, unmittelbar vor der Foscarnet-Infusion eine Ampulle 10%ige Kalzium-Lösung in 100 ml 5%iger Glucose infundieren. Vor oder nach der Foscarnet-Gabe 500-1000 ml 5%ige Glucose geben. Infusionen nicht mischen. Anfangs 3 x/Woche Kontrolle von Na, K, Ca, Kreatinin, Blutbild.

Keine gleichzeitige Therapie mit anderen nephrotoxischen Medikamenten.

Bei Nierenfunktionseinschränkung Dosis anpassen. Siehe unten Link.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=96

Literatur:

1. Breton G, Fillet AM, Katlama C, Bricaire F, Caumes E. Acyclovir-resistant herpes zoster in HIV-infected patients: results of foscarnet therapy. Clin Infect Dis 1998, 27: 1525-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9868672
2. Cheung TW, Jayaweera DT, Pearce D, et al. Safety of oral versus intravenous hydration during induction therapy with intravenous foscarnet in AIDS patients with cytomegalovirus infections. Int J STD AIDS 2000, 11: 640-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11057934
3. Salmon-Ceron D, Fillet AM, Aboulker JP, et al. Effect of a 14-day course of foscarnet on cytomegalovirus (CMV) blood markers in a randomized study of HIV-infected patients with persistent CMV viremia. Clin Infect Dis 1999, 28: 901-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10825058
4. Weinberg A, Jabs DA, Chou S, et al. mutations conferring foscarnet resistance in a cohort of patients with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis. J Infect Dis 2003; 187: 777-784. http://amedeo.com/lit.php?id=12599051
5. Zanetta G, Maurice-Estepa L, Mousson C, et al. Foscarnet-induced crystalline glomerulonephritis with nephrotic syndrome and acute renal failure after kidney transplantation. Transplantation 1999. 67: 1376-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10360595

Foscavir® siehe Foscarnet

Fuzeon® siehe T-20

Ganciclovir

Handelsname: Cymeven®

Injektionsflaschen mit 500 mg (N1: 1; N3: 10). Oral sollte statt Ganciclovir immer Valganciclovir verwendet werden (siehe dort).

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Indikation: CMV-Retinitis. Seit der Zulassung von Valganciclovir nur noch bei Patienten, bei denen eine orale Therapie nicht möglich ist.

Dosierung: Initialtherapie bei normaler Nierenfunktion: Täglich 2 x 5 mg/kg als i.v. Infusion über eine Stunde. Therapiedauer: 14 bis 21 Tage.

Erhaltungstherapie: Täglich 1 x 6 mg/kg i.v. an 5 Tagen der Woche.

Nebenwirkungen: Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie sind dosislimitierend. Seltener Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe oder zentralnervöse Beschwerden wie Verwirrtheit oder Kopfschmerzen.

Hinweise/Warnungen: Alle zwei Tage Blutbildkontrolle. Dosisreduktion um 30 % bis 50 % bei Neutrophilenwerten zwischen 500 und 800/µl, Absetzen unter 500/µl (Ggf. G-CSF). Kontraindikation bei Neutropenie < 500/µl, Thrombozytopenie < 25.000/µl sowie gleichzeitiger Chemotherapie (KS, NHL).

Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von AZT und DDI (erhöhte Toxizität!)

Ganciclovir ist potenziell teratogen und karzinogen. Bei Nierenfunktionseinschränkung Dosis anpassen, siehe unten den Link.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=99

USA: http://hiv.net/link.php?id=97

Literatur:

1. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman's disease with ganciclovir treatment. Blood 2003; : Blood 2003 Nov 13 http://amedeo.com/lit.php?id=14615380
2. Czock D, Scholle C, Rasche FM, Schaarschmidt D, Keller F. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir in renal impairment. Clin Pharmacol Ther 2002, 72: 142-50. http://amedeo.com/lit.php?id=12189361
3. Imai Y, Shum C, Martin DF, Kuppermann BD, Drew WL, Margolis TP. Emergence of drug-resistant cytomegalovirus retinitis in the contralateral eyes of patients with AIDS treated with ganciclovir. J Infect Dis 2004; 189: 611-5. Epub 2004 Jan 28. http://amedeo.com/lit.php?id=14767813

G-CSF

Handelsnamen: Neupogen® (Filgrastim), Neulasta® (Pegfilgrastim), Granocyte® (Lenograstim).

Neupogen® Durchstechflaschen mit 300 µg in 1 ml (N2: 5; Neupogen® 30 Mio.E) und 480 µg in 1.6 ml (N2: 5; Neupogen® 48 Mio.E).

Neupogen® Fertigspritzen mit 300 µg (N2: 5; Neupogen® 30 Mio.E.) und 480 µg (N2: 5; Neupogen® 48 Mio.E.).

Neulasta® Fertigspritzen mit 6 mg in 0.6 ml.

Granocyte®: Durchstechflaschen mit 13,4 Mio. IE. und 33,6 Mio. IE (N1: 1; N2: 5).

Medikamentenklasse: Zytokin.

Hersteller: Amgen, Chugai Pharma.

Indikation: Neutropenie, v. a. medikamentös-induziert (AZT, Ganciclovir, Interferon; myelosuppressive Chemotherapie), seltener HIV-bedingt.

Dosierung: Bei Chemotherapien meist zu festgelegten Tagen ca. 5 µg/kg Neupogen® täglich. Außerhalb von Chemotherapieprotokollen 1-3 x/Woche 1-5 µg/kg

Neupogen®, Dosis austitrieren. Angestrebt werden 1.000 Neutrophile/µl. Dosierung Granocyte® siehe Produktinformation.

Nebenwirkungen: Knochen-, Rücken- oder Muskelschmerzen in 10 bis 20 %, gelegentlich schwer (großzügige Analgesie). Reizungen an der Einstichstelle.

Hinweise/Warnungen: G-CSF ist teuer. Eine Dauermedikation ist möglichst zu vermeiden (Neutropenie-auslösende Medikation möglichst wechseln). Reste einer Ampulle sollten daher im Kühlschrank in einer Spritze aufbewahrt werden.

Kontrollen: Blutbild zweimal wöchentlich.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz:

Neupogen®: http://hiv.net/link.php?id=101

Granocyte®: http://hiv.net/link.php?id=194

USA, Neupogen®: http://hiv.net/link.php?id=100

Literatur:

1. Campbell TB, Rapaport E, Schooley RT, Kuritzkes DR. Increased replication of HIV-1 minor variants during hematopoietic stem-cell mobilization with filgrastim. J Infect Dis 2004; 190: 257-66. Epub 2004 Jun 22. http://amedeo.com/lit.php?id=15216459
2. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. AIDS 2002, 16:757-65. http://amedeo.com/lit.php?id=11964532
3. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Influence of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) on HIV type 1 RNA in patients with cytomegalovirus retinitis. J Infect Dis 2002, 186: 1013-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12232843

HIVID® siehe DDC – nicht mehr auf dem Markt

Indinavir

War 1996 einer der ersten PIs, inzwischen aufgrund von Nebenwirkungen (insbesondere Haut- und Nierenprobleme) kaum noch eingesetzt. Eine Ritonavir-Boosterung ist zu empfehlen.

Handelsname: Crixivan®; Abk.: IDV

Hartkapseln zu 200 mg (N2: 360), 333 mg (N1:135) und 400 mg (N1:180)

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: Merck.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Zwei gängige Dosierungen, geboostert:

2 x 800 mg (2 x 2 Kps. à 400 mg) plus 2 x 100 mg Ritonavir (2 x 1 Kps. à 100 mg).
2 x 400 mg (2 x 1 Kps. à 400 mg) plus 2 x 400 mg Ritonavir (2 x 4 Kps. à 100 mg).
Unter TDM oft Dosisreduktion möglich. Ungeboosterte Dosierung (unüblich!):
3 x 800 mg (3 x 2 Kps. à 400 mg) eine Stunde vor/zwei Stunden nach dem Essen-

Nebenwirkungen: Nierensteine (bis 25 %), seltener Nephrotoxizität mit erhöhtem Serum-Kreatinin. Diarrhoe, Übelkeit/Erbrechen. Hyperbilirubinämie.

Häufig Sicca-Syndrom (trockene Haut, trockener Mund, trockene Augenschleimhäute), Alopezie, Einwachsen der Zehennägel und Nagelbett-Entzündungen, selten Haarausfall.

Lipodystrophie („Crixbelly“), Dyslipidämie, Störungen des Glucose-Metabolismus.

Hinweise/Warnungen: Täglich sollten mindestens 1,5 Liter Flüssigkeit aufgenommen werden, um Nierensteinen vorzubeugen. Nierensteine und wahrscheinlich auch Hautprobleme korrelieren mit Plasmaspiegeln. Keine gleichzeitige Gabe von DDI.

Bei Kombination mit Ritonavir kann Indinavir zweimal täglich und zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Kontraindiziert sind Rifampicin, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Triazolam, Ergotamin, Simvastatin, Lovastatin, Johanniskraut. Folgende Dosisanpassungen sind notwendig:

Rifabutin: Bei Boosterung mit Ritonavir: 150 mg Rifabutin alle zwei Tage oder dreimal pro Woche. Ketoconazol und Itraconazol: Täglich 3 x 600 mg Indinavir.

Sildenafil: maximal 25 mg Sildenafil alle 48 Stunden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=103

USA: http://hiv.net/link.php?id=102

Literatur:

1. Acosta EP, Wu H, Hammer SM, et al. comparison of two indinavir/ritonavir regimens in the treatment of HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 37: 1358-1366. http://amedeo.com/lit.php?id=15483465
2. Elzi L, Hirsch HH, Battegay M. Once-daily directly observed therapy lopinavir/ritonavir plus indinavir as a protease inhibitor-only salvage therapy in heavily pretreated HIV-1-infected patients: a pilot study. AIDS 2006; 20: 129-31. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16327333
3. Ghosn J, Lamotte C, Ait-Mohand H, et al. Efficacy of a twice-daily antiretroviral regimen containing 100 mg ritonavir/400 mg indinavir in HIV-infected patients. AIDS 2003; 17: 209-14. http://amedeo.com/lit.php?id=12545081
4. Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, et al. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS 2003; 17: 2345-2349. http://amedeo.com/lit.php?id=14571186
5. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. N Engl J Med 1997, 337:725-33. http://amedeo.com/lit.php?id=9287227
6. Wasmuth JC, la Porte CJ, Schneider K, Burger DM, Rockstroh JK. Comparison of two reduced-dose regimens of indinavir (600 mg vs 400 mg twice daily) and ritonavir (100 mg twice daily) in healthy volunteers (COREDIR). Antivir Ther 2004; 9: 213-20. http://amedeo.com/lit.php?id=15134183

Interferon alpha 2a/2b

Handelsnamen: 2a: Roferon®, Pegasys®; 2b: Intron A®, PegIntron®.

PegIntron® (pegyliertes Interferon α-2b): Injektoren mit 50, 80, 100, 120, 150 µg.

Pegasys® (pegyliertes Interferon α-2a): Fertigspritzen mit 135 und 180 µg.

Roferon-A®: Fertigspritzen zu 3, 4.5, 6 oder 9 Mio IE. Alternativ Flaschen mit 3 oder 18 Mio IE oder Patronen mit 18 Mio IE.

Intron A® (Interferon alpha-2b): entweder in Pens mit 18, 30 oder 60 Mio IE oder in Flaschen mit entsprechenden Spritzen und Kanülen mit 18 oder 25 Mio IE.

Medikamentenklasse: Zytokine.

Hersteller: Essex (Intron A®, PegIntron®); Roche (Roferon®, Pegasys®).

Indikation: Ausgeprägtes Kaposi-Sarkom bei gutem Immunstatus (> 300 CD4-Zellen/µl, immer erst HAART versuchen). Hepatitis B+C (siehe Kapitel dort).

Dosierung: PegIntron® 1,5 µg/kg 1 x pro Woche. Pegasys® 180 µg 1 x pro Woche.

Standard-Interferone: 6 Millionen Einheiten 3 x pro Woche.

Dauer bei KS je nach Erfolg, bei HCV in Abhängigkeit von HCV-Genotyp und Therapieerfolg. Interferon wird subkutan gespritzt.

Nebenwirkungen: Häufig grippeähnliche Symptome wie Fieber, Muskelschmerzen. Depression (bis hin zu Suizidalität), Abgeschlagenheit, Schlafstörungen, Persönlichkeitsveränderungen. Anämie, Thrombopenie und Leukopenie. Autoimmunthyreoiditis. Reversibler Haarausfall. Evtl. auch Visusstörungen.

Hinweise/Warnungen: Die grippeähnlichen Symptome treten meist einige Stunden nach der Gabe auf und können durch Paracetamol (vorweg 1.000 mg!) gemildert werden. Alle Nebenwirkungen sind in der Regel reversibel.

Kontraindikationen sind schwere Herz-, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Knochenmarkschädigung, ZNS-Erkrankungen (z. B. Anfallsleiden, schwere Depressionen), nicht kompensierte Schilddrüsen-Funktionsstörungen.

Blutbild zunächst alle zwei Wochen kontrollieren, später monatlich. TSH alle drei Monate. Interferone müssen im Kühlschrank gelagert werden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=107

Literatur:

1. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. N Engl J Med 2004; 351: 451-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15282352
2. Farel C, Suzman DL, McLaughlin M, et al. Serious ophthalmic pathology compromising vision in HCV/HIV co-infected patients treated with peginterferon alpha-2b and ribavirin. AIDS 2004; 18: 1805-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15316341
3. Plosker GL, Keating GM. Peginterferon-alpha-2a (40kD) plus ribavirin: A review of its use in hepatitis C virus and HIV co-infection. Drugs 2004; 64: 2823-43. http://amedeo.com/lit.php?id=15563253
4. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. N Engl J Med 2004; 351: 438-50. http://amedeo.com/lit.php?id=15282351

Interleukin-2

für die HIV-Therapie nicht zugelassen; als Heilversuch bei fehlender Immunrekonstitution (< 100 CD4-Zellen trotz mehrmonatiger Virussuppression) in Einzelfällen gerechtfertigt (Krankenkasse kontaktieren). Sonst nur in Studien.

Handelsname: Proleukin® (Aldesleukin). Injektionsflaschen mit 18×10^6 I.E.

Medikamentenklasse: Zytokin.

Hersteller: Chiron.

Dosierung: 2 x 4.5-9 Mio I.E. s.c. für 5 Tage, jeweils alle 6-8 Wochen.

Nebenwirkungen: Fast obligat Fieber, Schüttelfrost. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit/Erbrechen, Myalgien. Selten Blutdruckabfall (Cave Antihypertensiva).

Hinweise/Warnungen: Aufklärung! Erfahrung! Großzügig Paracetamol. Nebenwirkungen verschwinden meist 1-2 Tage nach der letzten Gabe. Kontraindiziert bei schwerer Herzkrankheit, Infektionen oder pO2 < 60 mm; ferner Schwangerschaft.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=113

USA: http://hiv.net/link.php?id=112

Literatur:

1. Levy Y, Gahery-Segard H, Durier C, et al. Immunological and virological efficacy of a therapeutic immunization combined with interleukin-2 in chronically HIV-1 infected patients. AIDS 2005; 19: 279-86. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15718838
2. Marchetti G, Meroni L, Varchetta S, et al. Low-dose prolonged intermittent interleukin-2 adjuvant therapy: results of a randomized trial among HIV-positive patients with advanced immune impairment. J Infect Dis 2002, 186: 606-616. http://amedeo.com/lit.php?id=12195347
3. Stellbrink HJ, Van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). AIDS 2002, 16: 1479-1487. http://amedeo.com/lit.php?id=12131185

Intron A® siehe Interferon

Invirase® siehe Saquinavir

Isoniazid

Handelsnamen: z. B. Isozid comp®, Tebesium®

Medikamentenklasse: Tuberkulostatikum.

Hersteller: Isoniazid wird von verschiedenen Herstellern angeboten.

Indikation: Kombinationsbehandlung der Tuberkulose.

Prophylaktische Behandlung bei Tuberkulinkonversion.

Dosierung: Täglich 1 x 200 bis 300 mg (4 bis 5 mg/kg, maximal 300 mg) oral, nur in schweren Fällen i.v. während der ersten beiden Therapiewochen. Zur Prophylaxe von peripheren Neuropathien einmal täglich 100 mg Pyridoxin oral. In Isozid comp® ist Pyridoxin in der Dosierung von 20 mg pro 100 mg Isoniazid enthalten.

Dosierung bei Kindern: Täglich 1 x 6 (bis 10) mg/kg, maximal 300 mg.

Nebenwirkungen: Toxische Hepatitis, häufiger bei älteren Patienten, bei Lebererkrankungen und bei Alkoholabusus. Periphere Neuropathie! In ausgeprägten Fällen Isoniazid absetzen und mehrere Wochen Therapie mit Pyridoxin und Vitamin B12. Psychosen, ZNS-Symptome. Fieber, Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.

Hinweise/Warnungen: Kontraindikationen sind akute Hepatitis sowie die Anamnese einer INH-induzierten Hepatopathie bzw. ausgeprägter fieberhafter Reaktionen, ferner periphere Neuropathie, Makrohämaturie.

Bei Patienten, die mit Carbamazepin oder einem Hydantoinpräparat behandelt werden, muss die Dosierung dieser Medikamente eventuell angepasst werden. Interaktionen mit Barbituraten, Cycloserin, Theophyllin, Phenytoin und Rifampicin, deren Dosis wegen ZNS-Störungen gegebenenfalls reduziert werden muss.

Herabgesetzte Absorption bei gleichzeitiger Gabe Aluminium-haltiger Antazida.

Keine Kombination mit D4T, DDI (PNP-Risiko), Vorsicht mit Alkohol.

Zunächst zweiwöchentlich Blutbild, Transaminasen, Bilirubin, Nierenfunktion kontrollieren. Isoniazid absetzen bei Transaminasen-Anstieg auf über das 3-fache des Ausgangswertes sowie Symptomen; bei Anstiegen um das 5-fache auch ohne Symptome.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Handelsname: Rimifon, http://hiv.net/link.php?id=180.

Literatur:

1. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. Lancet 2002, 360: 528. http://amedeo.com/lit.php?id=12241657
2. Casado JL, Moreno S, Fortun J, et al. Risk factors for development of tuberculosis after isoniazid chemoprophylaxis in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2002, 34:386-389. http://amedeo.com/lit.php?id=11753825
3. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Swaminathan S et al. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. Clin Infect Dis 2004; 38: 280-3. http://amedeo.com/lit.php?id=14699462
4. Scholten JN, Driver CR, Munsiff SS, Kaye K, Rubino MA, Gourevitch MN et al. Effectiveness of isoniazid treatment for latent tuberculosis infection among human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected injection drug users in methadone programs. Clin Infect Dis 2003; 37: 1686-92. Epub 2003 Nov 17. http://amedeo.com/lit.php?id=14689352

Itraconazol

Handelsname: Sempera®

Kapseln à 100 mg (N1: 15; N2: 30). Saft (Sempera Liquid®) à 10 mg/ml (150 ml).

Medikamentenklasse: Antimykotikum.

Hersteller: Janssen-Cilag / GlaxoSmithKline.

Indikation: Histoplasmose, Aspergillose, resistente Candida-Infektionen (2. Wahl).

Dosierung: Histoplasmose, Aspergillose täglich 2 x 200 mg/Tag.

Fluconazolresistente Candida-Infektionen: 1 x 100 mg bis 2 x 100 mg (bis 2 x 200 mg) täglich, am besten als Itraconazol-Saft.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Schwindel. Toxische Hepatitis.

Hinweise/Warnungen: Wegen zahlreicher Interaktionen und unsicherer Plasmaspiegel ist die Gabe von Itraconazol problematisch. Im Gegensatz zu Fluconazol wirkt es jedoch bei vielen Non-Albicans-Stämmen, Aspergillen, Histoplasmose.

Keine gleichzeitige Gabe der Kapseln mit DDI, H2-Blockern, Omeprazol, Antazida. Keine gleichzeitige Gabe (egal ob Kapseln oder Saft) von Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Simvastatin, Lovastatin und Isoniazid (senken die Bioverfügbarkeit von Itraconazol).

Itraconazol erhöht die Serumspiegel von Cyclosporin, Kalzium-Antagonisten, Digoxin, Lovastatin, Simvastatin und Indinavir. Angepasste Indinavirdosis: 3 x 600 mg.

Itraconazol hat einen negativ inotropen Effekt und sollte bei herzinsuffizienten Patienten nicht eingesetzt werden. Um eine maximale Resorption zu erzielen,

sind die Kapseln jeweils unmittelbar nach einer vollen Mahlzeit einzunehmen. Saure Getränke wie Cola und Apfelsinensaft fördern die Resorption.

ist Sempera Liquid® zwischen den Mahlzeiten einzunehmen. Nicht gleichzeitig mit Grapefruit-Saft einnehmen.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=115 (Handelsname: Sporanox®)

USA: http://hiv.net/link.php?id=114

Literatur:

1. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. Clin Infect Dis 2001, 33: e83-90. http://amedeo.com/lit.php?id=11550120
2. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in thailand. Clin Infect Dis 2002, 34: 277-284. http://amedeo.com/lit.php?id=11740718
3. Crommentuyn KM, Mulder JW, Sparidans RW, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-1-infected patient with disseminated histoplasmosis. Clin Infect Dis 2004; 38: e73-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15095234
4. Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 248-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11751146

Kaletra® siehe Lopinavir

Kivexa® (USA: Epzicom®)

Filmtabletten (N2: 30) mit 3TC (300 mg) und Abacavir (600 mg). Wie bei Ziagen® ist die Hypersensitivitätsreaktion zu beachten.

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 1 Tablette. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) sollten statt Kivexa® die Einzelsubstanzen gegeben werden, um die Dosierung von 3TC anzupassen.

Nebenwirkungen: Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir (siehe dort!).

Hinweise/Warnungen: Die Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion (2-6 %) kann lebensbedrohlich sein. Bei eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert. Weitere Informationen siehe unter 3TC und Abacavir.

Internationale Informationsquellen:

USA: http://hiv.net/link.php?id=240

Literatur:

1. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. Clin Infect Dis 2004; 39 :1038-46. http://amedeo.com/lit.php?id=15472858

Klacid® siehe Clarithromycin

Lamivudin® siehe 3TC (am Anfang des Medikamententeils)

Lexiva® siehe Fosamprenavir

Lopinavir

Gut wirksamer PI sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten. Nachteile sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen (Diarrhoen) und oft erheblichen Dyslipidämien, die wohl ausgeprägter sind als unter einigen anderen Pis. Wie bei allen PIs sind Lipodystrophie und diverse Interaktionen zu beachten.

Handelsname: Kaletra®; Abk.: LPV/r.

Tabletten mit 200 mg Lopinavir + 50 mg Ritonavir.

Lösung mit 80 mg Lopinavir + 20 mg Ritonavir pro ml; (N2: 300 ml, 5 Flaschen zu 60 ml). Lösung im Kühlschrank aufbewahren, maximal 4-6 Wochen bis 25°C.

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor (PI).

Hersteller: Abbott.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: 2 x 2 Tabletten oder 2 x 5 ml Lösung zu den Mahlzeiten. In den USA auch 1 x 4 Tabletten.

In Kombination mit Efavirenz oder Nevirapin muss die Dosis wahrscheinlich auf 2 x 3 Tabletten oder 2 x 6,5 ml Lösung erhöht werden. Spiegelmessungen!

Nebenwirkungen: Vor allem Diarrhoen, Übelkeit, Dyslipidämien. Seltener Kopfschmerzen, Erhöhungen von Transaminasen.

Hinweise/Warnungen:

Zahlreiche Interaktionen. Kontraindiziert sind alle Medikamente, die CYP3A- oder CYP2D6-vermittelt metabolisiert werden: Flecainid, Propafenon, Astemizol, Terfenadin, Ergotamin-Derivate, Cisaprid, Pimozid, Midazolam, Triazolam.

Rifampicin und Johanniskraut reduzieren die Wirksamkeit von Lopinavir.

Cave Lovastatin, Simvastatin (Myopathie, Rhabdomyolyse), Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder Sildenafil (Blutdruckabfall), Amiodaron, Marcumar, Lidocain, trizyklische Antidepressiva, Quinidin, Cyclosporin, Tacrolimus. Spiegelbestimmungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, vor allem bei gleichzeitig vorliegender Hepatitis B und C oder bei ausgeprägten Transaminasenerhöhungen.

Wenn Lopinavir mit DDI kombiniert wird, sollte DDI eine Stunde vor oder zwei Stunden nach Lopinavir eingenommen werden. Die Lopinavir-Lösung enthält Alkohol, daher keine gleichzeitige Gabe von Disulfiram oder Metroconazol. Cave Pille (Kontrazeption unsicher).

Rifabutin-Dosis reduzieren um 75 %, also 1 x 150 mg alle zwei Tage.

Eventuell Erhöhung der Methadondosis erforderlich.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=117

USA: http://hiv.net/link.php?id=116

Literatur:

1. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naive HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. J Infect Dis 2004; 189: 265-72. http://amedeo.com/lit.php?id=14722892
2. Eyer-Silva WA, Neves-Motta R, Pinto JF, Morais-De-Sa CA. Inflammatory oedema associated with lopinavir-including HAART regimens in advanced HIV-1 infection: report of 3 cases. AIDS 2002, 16: 673-4.
3. Hicks C, King MS, Gulick RM, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naive patients: 4 year follow-up study. AIDS 2004; 18: 775-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15075512
4. Kempf DJ, King MS, Bernstein B, et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. J Infect Dis 2004; 189: 51-60. http://amedeo.com/lit.php?id=14702153
5. Martinez E, Domingo P, Galindo MJ, et al. Risk of metabolic abnormalities in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy that contains lopinavir-ritonavir. Clin Infect Dis 2004; 38: 1017-23. http://amedeo.com/lit.php?id=15034836
6. Walsmley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346: 2039-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12087139
7. Johnson MA, Gathe JC Jr, Podzamczer D, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 43: 153-60. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16951643
8. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2006; 368: 476-82. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16890834
9. van der Lee M, Verweel G, de Groot R, Burger D. Pharmacokinetics of a once-daily regimen of lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. Antivir Ther 2006; 11: 439-45. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16856617
10. Oldfield V, Plosker GL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2006; 66: 1275-99. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16827606
11. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. AIDS 2006; 20: 711-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16514301

Maraviroc

Maraviroc (geplanter Handelsname Celsentri®, Kürzel: MVC; früher UK-427,857) ist der derzeit vielversprechendste CCR5-Antagonist, der den für den Eintritt von HIV in die CD4-Zelle notwendigen CCR5-Korezeptor hemmt. Da Maraviroc nur R5-trope Viren hemmt, muss vor einer Therapie der Rezeptortropismus bestimmt werden. Die Verträglichkeit war bislang hervorragend. Ab Mai 2007 ist Maraviroc in einigen Ländern über ein Expanded Access-Programm für vorbehandelte Patienten mit R5-tropen Viren und beschränkten Therapieoptionen zugänglich.

Handelsname: Celsentri®.

Tabletten mit 150 mg und 300 mg.

Medikamentenklasse: CCR5-Inhibitor.

Hersteller: Pfizer.

Indikation: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit CCR5-tropen HIV-Stämmen.

Dosierung: 2 x 300 mg, nüchtern oder zum Essen.

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Gabe der folgenden Medikamente:

Medikament	Maraviroc-Dosierung (Empfehlung)
Proteasehemmer (Ausnahme: Tipranavir)	2 x 150 mg
Itraconazol, Ketoconazol	2 x 150 mg
Clarithromycin, Telithromycin	2 x 150 mg
Efavirenz, Nevirapin	2 x 600 mg
Rifampicin, Rifabutin	2 x 600 mg

Interaktionen: Bei Kombination mit einigen PIs wie Lopinavir, Saquinavir oder Atazanavir muss die Maraviroc-Dosis reduziert, bei Kombination mit Efavirenz erhöht werden (Abel 2005). Mit Tipranavir besteht offenbar keine relevante Interaktion (Abel 2006).

Dosis **halbieren** in Kombination mit PIs (Ausnahme Tipranavir), Itraconazol, Ketoconazol.

Dosis **verdoppeln** in Kombination mit Efavirenz, Nevirapin (ohne die gleichzeitige Gabe von geboosterten Proteaseinhibitoren) und Rifampicin.

Kontraindiziert ist die gleichzeitige Gabe von INH (Hepatotoxizität).

Nebenwirkungen: Bislang gut verträglich, selten Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Muskelschmerzen. Daten zur Langzeitanwendung liegen nicht vor.

Literatur:

1. Abel S, Russell D, Ridgway C, Muirhead G. Overview of the drug-drug interaction data for maraviroc. Abstract 76, 7th IWCPHT 2005, Quebec.
2. Abel S, Taylor-Worth R, Ridgway C, Weissgerber G, Kraft M. Effect of boosted tipranavir on the pharmacokinetics of maraviroc (UK427,857) in healthy volunteers. Abstract 77, 7th IWCPHT 2006, Lissabon, Portugal.
3. Castagna A, Biswas P, Beretta A, Lazzarin A. The appealing story of HIV entry inhibitors : from discovery of biological mechanisms to drug development. Drugs 2005; 65: 879-904. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15892586
4. Coakley E, Petropoulos CJ, Whitcomb JM. Assessing chemokine co-receptor usage in HIV. Curr Opin Infect Dis 2005; 18: 9-15. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15647694
5. Dorr P, Westby M, Dobbs S, et al. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 4721-32. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16251317
6. Fatkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. Nat Med 2005; 11: 1170-2. http://amedeo.com/lit.php?id=16205738

7. Lalezari J, Goodrich J, DeJesus E, Lampiris H, Gulick R, Saag M, Ridgway C, McHale M, van der Ryst E, Mayer H. Efficacy and Safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in Viremic ART-experienced Patients Infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-Week Results of a Phase 2b/3 Study in the US and Canada. CROI 2007; Abstract 104bLB

8. Mayer H, van der Ryst E, Saag M, Clotet, Fätkenheuer G, Clumek N, Turner K, Goodrich JM. Safety and efficacy of maraviroc, a novel CCR5 antagonist, when used in combination with optimized background therapy (OBT) for the treatment of antiretriviral-experienced subjects infected with dual/mixed-tropic HIV-1:24-week results of a phase 2b exploratory trial. Abstract THLB0215, 16th IAS 2006, Toronto, Canada.

9. Nelson M, Fätkenheuer G, Konourina I, Lazzarin A, Clumeck N, Horban A, Tawadrous M, Sullivan J, Mayer H, van der Ryst E. Efficacy and Safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in Viremic, ART-experienced Patients Infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24-Week Results. CROI 2007; Abstract 104aLB

10. Rosario MC, Poland B, Sullivan J, Westby M, van der Ryst E. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model to optimize the phase IIa development program of maraviroc. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 42: 183-91. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16639345

11. Westby M, Lewis M, Whitcomb J, et al. Emergence of CXCR4-using human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) variants in a minority of HIV-1-infected patients following treatment with the CCR5 antagonist maraviroc is from a pretreatment CXCR4-using virus reservoir. J Virol 2006; 80: 4909-20. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16641282

Mavid® siehe Clarithromycin

MK 0518 siehe Raltegravir

Mycobutin® siehe Rifabutin

Nelfinavir

Relativ gut verträglicher PI, der allerdings schwächer ist als geboosterte PIs oder NNRTIs. Wesentliches Problem sind die häufigen Diarrhoen und die hohe Pillenzahl. Mit der Einführung der 625 mg-Kapsel (Dosierung: 2 x 2 Kapseln; in Deutschland nicht erhältlich) wurde die Einnahme vereinfacht.

Handelsname: Viracept®; Abk.: NFV.

Filmtabletten mit 250 mg (N2: 270); Pulver mit 50 mg/g (N1: 144 g). Außerhalb Europa auch als Filmtablette mit 625 mg.

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: Hoffmann-La Roche (Deutschland), Pfizer (USA).

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 2 x 1.250 mg oder 3 x 750 mg zu den Mahlzeiten. Eine Boosterung mit Ritonavir ist nicht sinnvoll.

Nebenwirkungen: Diarrhoen sehr häufig! Auch Meteorismus, Übelkeit. Lipodystrophie, Dyslipidämie, verminderte Glukosetoleranz.

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert ist eine gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin, „Pille“, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Triazolam, Ergotamin, Simvastatin, Lovastatin, Johanniskraut.

Bei Kombination mit Rifabutin: Rifabutin 1 x 150 mg/Tag und Erhöhung der Nelfinavir-Dosis auf 2 x 1250 mg oder 3 x 1.000 mg.

Methadon: eventuell Dosiserhöhung. Sildenafil: maximal 25 mg alle 48 Stunden.

Diarrhoen oft durch Loperamid (maximal 16 mg/Tag) beherrschbar.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=119

USA: http://hiv.net/link.php?id=118

Literatur:

1. Dube MP, Parker RA, Tebas P, et al. Glucose metabolism, lipid, and body fat changes in antiretroviral-naive subjects randomized to nelfinavir or efavirenz plus dual nucleosides. AIDS 2005; 19: 1807-18. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16227788
2. Grossman Z, Paxinos EE, Averbuch D, et al. Mutation D30N is not preferentially selected by human immunodeficiency virus type 1 subtype C in the development of resistance to nelfinavir. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2159-65. http://amedeo.com/lit.php?id=15155216
3. Regazzi M, Maserati R, Villani P, et al. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-hepatitis C virus-coinfected subjects. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 643-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15673746
4. Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH, et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. AIDS 2005; 19: 795-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15867493
5. Walsmley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346: 2039-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12087139

Neupogen® siehe G-CSF

Nevirapin

Häufig verwendeter NNRTI, der auch erfolgreich in der Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung eingesetzt wird. Für die Resistenzentwicklung ist wie bei allen NNRTIs nur eine Punktmutation erforderlich. Bei sehr guter Langzeitverträglichkeit (günstiges Lipidprofil!) ist die Hepatotoxizität in den ersten Monaten (s. unten) ein Problem. Es sollte immer einschleichend dosiert werden.

Handelsname: Viramune®; Abk.: NVP.

Tabletten zu 200 mg (N1: 60, N2: 20). Suspension (N1: 240 ml) mit 10 mg/ml.

Medikamentenklasse: NNRTI.

Hersteller: Boehringer-Ingelheim.

Indikation: HIV-Infektion. Laut FDA sollten Patienten mit gutem Immunstatus (Frauen > 250, Männer > 400 CD4-Zellen/µl) wegen eines erhöhten Risikos für Hepatotoxizität eher kein Nevirapin als Bestandteil der Primärtherapie erhalten.

Dosierung: Täglich 2 x 1 Tablette nüchtern oder zu den Mahlzeiten. Eine zweiwöchige Einschleichphase (1 x 1 Tablette/Tag) reduziert die Häufigkeit von Exanthemen. Bei Therapiepausen und guter Verträglichkeit ist ein erneutes Einschleichen nicht notwendig.

Nebenwirkungen: Hepatotoxizität, Arzneiexanthem. Selten Fieber, Übelkeit, Schläfrigkeit, Kopf- und Muskelschmerzen. Diese können mit und ohne Hepatotoxizität und/oder Exanthem auftreten. Moderate γGT-Erhöhungen.

Wegen der möglichen **Hepatotoxizität** (bis zu 15 %, definiert als mindestens dreifacher Anstieg der Transaminasen) sollten die Leberwerte in den ersten zwei Monaten zweiwöchentlich kontrolliert werden. Auch danach sind zunächst monatliche Kontrollen notwendig, da mehr als die Hälfte der hepatotoxischen Episoden nach dem ersten Behandlungsquartal auftreten. Bei Hepatotoxizität ist die Therapie solange zu unterbrechen, bis die Leberwerte auf die Ausgangswerte zurückgekehrt sind. Wiederbeginn der Therapie mit 1 x 200 mg. Dosiserhöhung auf 2 x 200 mg erst nach ausgedehnter Beobachtungszeit. Bei erneutem Wiederanstieg der Leberwerte Nevirapin definitiv absetzen. Auf der Webseite der EMEA finden sich noch genauere Handlungsanweisungen (http://hiv.net/link.php?id=120). Das Risiko ist bei gutem Immunstatus erhöht (Frauen > 250 CD4-Zellen/µl: 12-fach, Männer > 400 CD4-Zellen/µl: 5-fach).

Ein oft juckendes **Exanthem**, das meist innerhalb der ersten sechs Wochen auftritt, kann – bei fehlender Schleimhautbeteiligung und normalen! Transaminasen – meist

mit Antihistaminika (zum Beispiel Fenistil retard® 1 x 1 Tablette) beherrscht werden. Bei Pruritus hilft Fenistil®-Gel. Bei schweren Exanthemen Nevirapin absetzen und Steroide geben (zum Beispiel 1 mg/kg Decortin® für 3-5 Tage), ebenso bei zusätzlichen Symptomen wie Fieber, Konjunktivitis, Muskel- oder Gelenkschmerzen, allgemeines Unwohlsein. Wenn das Exanthem während der ersten zwei Wochen auftritt, sollte die Dosis bis zur vollständigen Rückbildung nicht erhöht werden. Eine Steroid- oder Antihistaminika-Prophylaxe ist nicht sinnvoll.

Hinweise/Warnungen:

Vorsicht bei Leberfunktionsstörungen (Spiegelmessungen).

Kontraindiziert ist die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin, Ketoconazol, Johanniskraut und der „Pille".

Dosisanpassung bei Kombination mit

Indinavir: Erhöhung der Indinavirdosis auf 3 x 1000 mg.

Azole: In der antimykotischen Therapie sollte Fluconazol eingesetzt werden.

Methadon: Bei Entzugssymptomatik eventuell Dosiserhöhung.

Lopinavir: evtl. Dosiserhöhung Kaletra® auf 2 x 4 Kps. (Spiegelbestimmung!)

Günstiges Langzeitprofil. Insbesondere die Lipide werden meist günstig beeinflusst. Bei längerer Gabe ist die γGT fast immer erhöht. Werte bis 150 U/l können toleriert werden. Nevirapin sollte nicht in der Postexpositionsprophylaxe eingesetzt werden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=122

USA: http://hiv.net/link.php?id=121

Literatur:

1. Back D, Gibbons S, Khoo S. Pharmacokinetic drug interactions with nevirapine. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34 Suppl 1: S8-14. http://amedeo.com/lit.php?id=14562853
2. Chi BH, Wang L, Read JS, et al. Timing of maternal and neonatal dosing of nevirapine and the risk of mother-to-child transmission of HIV-1: HIVNET 024. AIDS 2005; 19: 1857-64. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16227794
3. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat Injection drug users. Clin Infect Dis 2001, 33. http://amedeo.com/lit.php?id=11568856
4. De Maat MM, Ter Heine R, Van Gorp EC, et al. Case series of acute hepatitis in a non-selected group of HIV-infected patients on nevirapine-containing antiretroviral treatment. AIDS 2003; 17: 2209-14. http://amedeo.com/lit.php?id=14523278
5. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. AIDS 2002, 16: 290-1. http://amedeo.com/lit.php?id=11807315
6. Johnson JA, Li JF, Morris L, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. J Infect Dis 2005; 192: 16-23. http://amedeo.com/lit.php?id=15942889
7. Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. N Engl J Med 2004; 351: 217-28. http://amedeo.com/lit.php?id=15247338
8. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2001, 15: 1261-1268. http://amedeo.com/lit.php?id=11426070
9. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. J Infect Dis 2005; 191: 825-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15717255
10. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. Lancet 2004; 363: 1253-63. http://amedeo.com/lit.php?id=15094269
11. Wit FW, Wood R, Horban A, et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. AIDS 2001, 15: 2423-2429. http://amedeo.com/lit.php?id=11740193

Norvir® siehe Ritonavir

Pegasys® siehe Interferon

PegIntron® siehe Interferon

Pentacarinat® siehe Pentamidin

Pentamidin

Handelsname: Pentacarinat®

Stechampullen mit 300 mg (N1: 5; N2: 20).

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Aventis, GlaxoSmithKline.

Indikation: Therapie und Sekundärprophylaxe der Pneumocystis-Pneumonie bei Kontraindikation für Cotrimoxazol (Überempfindlichkeit, Therapieresistenz).

Dosierung: Therapie: Täglich Pentacarinat® 200-300 mg i.v. 5 Tage (4 mg/kg), dann halbe Dosis. In sehr leichten Fällen tägliche Inhalationen mit 300 mg. Bei Nierenfunktionsstörung mit Kreatinin-Clearance von 50 bis 10 ml/min: 4 mg/kg alle 24 bis 36 Stunden; unter 10 ml/min: 4 mg/kg alle zwei Tage.

Prophylaxe: Inhalationen von 300 mg 1-2 x / Monat.

Nebenwirkungen: Bei intravenöser Gabe häufig! Übelkeit, Erbrechen, metallischer Geschmack; Nephrotoxizität (Kreatininanstieg in der zweiten Therapiewoche) bis zum Nierenversagen. Hypo- oder Hyperglykämien (noch Monate nach Therapieende möglich), Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen, Pankreatitis. Leukopenie, Thrombozytopenie. Bei Inhalation gelegentlich Hustenreiz, selten Asthma-Anfall.

Hinweise/Warnungen:

Inhalation: Pentamidin ist als Aerosol kontraindiziert bei Asthma bronchiale und Therapie mit Betablockern. Bei diversen Lungenerkrankungen ist die Inhalation ineffektiv. Vorher 2 Hübe mit einem ß-Mimetikum (z. B. Berotec®)

Infusionen: Vorsicht bei Leber- oder Niereninsuffizienz, Hyper- oder Hypotonie, Hyperglykämie, Zytopenie. Immer auf ausreichende Elektrolyt- und Flüssigkeitszufuhr achten. Keine gleichzeitige Gabe nephrotoxischer Medikamente (Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet). Vor, während und nach Infusion von Pentamidin sollte der Patient liegen (Blutdruckabfall!). Pentamidin langsam über 2 Stunden infundieren! Täglich Kontrolle von Harnstoff, Serumkreatinin, Blutbild, Nüchtern-Blutzucker, Urinstatus und Serumelektrolyte, wöchentlich Bilirubin, alkalische Phosphatase, Transaminasen.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=123

Literatur:

1. Cardoso JS, Mota-Miranda A, Conde C, et al. Inhalatory pentamidine therapy and the duration of the QT interval in HIV-infected patients. Int J Cardiol 1997, 59: 285-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9183045
2. Chan M, Lee-Pack LR, Favell K, Chan CK. Acute pulmonary effects of three nebulizers for administering aerosol pentamidine: comparison of Parineb to Fisoneb and Respirgard II. J Aerosol Med 1996, 9: 521-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10163666
3. Girgis I, Gualberti J, Langan L, et al. A prospective study of the effect of I.V. pentamidine therapy on ventricular arrhythmias and QTc prolongation in HIV-infected patients. Chest 1997, 112: 646-53. http://amedeo.com/lit.php?id=9315796
4. O'Brien JG, Dong BJ, Coleman RL, Gee L, Balano KB. A 5-year retrospective review of adverse drug reactions and their risk factors in HIV-infected patients who were receiving intravenous pentamidine therapy for Pneumocystis carinii pneumonia. Clin Infect Dis 1997, 24: 854-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9142782
5. Tabet SR, Krone MR, Hooton TM, Koutsky LA, Holmes KK. Bacterial infections in adult patients hospitalized with AIDS: case-control study of prophylactic efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole versus aerosolized pentamidine. Int J STD AIDS 1997, 8: 563-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9292345
6. Warnock AC, Rimland D. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone, and pentamidine in the prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia. Pharmacotherapy 1996, 16: 1030-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8947975
7. Wei CC, Pack LL, Chan CK. Effects of long-term aerosol pentamidine for Pneumocystis carinii prophylaxis on pulmonary function. Chest 1998, 114: 742-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9743160

Proleukin® siehe Interleukin-2

Pyrimethamin

Handelsname: Daraprim®

Tabletten mit 25 mg (N2: 30).

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: Prophylaxe und Behandlung der zerebralen Toxoplasmose. Prophylaxe der Pneumocystis-Pneumonie.

Dosierung: Toxoplasmosebehandlung: Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) **plus** Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo **plus entweder** Sulfadiazin, Clindamycin oder Atovaquon (zweite Wahl).

In der PCP-Prophylaxe zusammen mit Dapson: Daraprim® 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Wo **plus** Dapson-Fatol® 1 x 1 Tbl. à 50 mg **plus** Leucovorin® 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Wo.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Koliken, Erbrechen, Diarrhoe; Leukopenie, Anämie oder Thrombozytopenie. Selten Krampfanfälle, Tremor oder Ataxie.

Hinweise/Warnungen: Pyrimethamin ist kontraindiziert bei einer megaloblastären Anämie nach Folsäuremangel. Vorsicht bei Patienten mit Krampfanfällen, Niereninsuffizienz, Asthma bronchiale oder G6PD-Mangel. Alle Patienten, die Pyrimethamin erhalten, sollten mit Folinsäure substituiert werden, um das Risiko einer Knochenmarksuppression zu verringern. Folsäure bringt nichts, da es in Gegenwart von Pyrimethamin nicht umgewandelt werden kann.

Blutbild anfangs wöchentlich kontrollieren.

UK-Produktinformation: http://hiv.net/link.php?id=124

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=125

Literatur:

1. Chene G, Morlat P, Leport C, et al. Intention-to-treat vs. on-treatment analyses of clinical trial data: experience from a study of pyrimethamine in the primary prophylaxis of toxoplasmosis in HIV-infected patients. Control Clin Trials 1998, 19: 233-48. http://amedeo.com/lit.php?id=9620807
2. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. AIDS 2001, 15: 583-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11316995
3. Podzamczer D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000, 19: 89-95. http://amedeo.com/lit.php?id=10746493
4. Schurmann D, Bergmann F, Albrecht H, et al. Effectiveness of twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine as primary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis in patients with advanced HIV infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002, 21: 353-61. http://amedeo.com/lit.php?id=12072919
5. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42: 1346-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9624473

Raltegravir (MK-0518)

Der erste Integraseinhibitor, der 2007 über ein Expanded-Access-Programm für Patienten mit viralen Resistenzen gegen mindestens ein Medikament der Substanzklassen NRTI, NNRTI und PI verfügbar sein wird. Bislang gut verträgliche, vielversprechende Substanz sowohl bei therapienaiven als auch bei intensiv vorbehandelten Patienten. Keine Langzeiterfahrungen.

Handelsname: Isentress®; Abk.: RGV.

Medikamentenklasse: Integraseinhibitor.

Hersteller: Merck.

Dosierung: Die laufenden Phase-III-Studien prüfen MK-0518 in einer Dosierung von zweimal täglich 400 mg. Eine Boosterung mit Ritonavir ist nicht erforderlich.

Nebenwirkungen: Bislang sehr gut verträglich, selten Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen. Keine Langzeitdaten.

Interaktionen: Bisher nicht bekannt. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von MK-0518.

Literatur:

1. Lataillade M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. AIDS Patient Care STDS 2006 ; 20 : 489-501. Abstract : http://amedeo.com/lit.php?id=16839248

2. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 2006 ; 43 : 509-15. Abstract : http://amedeo.com/lit.php?id=17133211

3. Markowitz M et al. Potent antiviral effect of MK-0518, novel HIV-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment–naïve HIV-1 infected patients. Sixteenth International AIDS Conference 2006, Toronto, abstract THLB0214.

Rebetol® siehe Ribavirin

Ribavirin

Handelsnamen: Copegus® (Roche), Filmtabletten mit 200 mg (N1: 42; N2: 168). Rebetol® (Essex) Hartkapseln mit 200 mg (N1: 84; N2: 168) oder Lösung (N1: 100 ml, 40 mg/ml).

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Indikation: Chronische Hepatitis C, nur in Kombination mit Interferon.

Dosierung: Täglich 800 mg bei einem Körpergewicht <65 kg, 1000 mg bei 65-85 kg, 1200 mg bei >85 kg. Die Kapseln werden auf 2 Tagesgaben verteilt und zum Essen eingenommen. Therapiedauer abhängig von Genotyp und Therapieerfolg.

Nebenwirkungen: Häufigste Nebenwirkung ist eine hämolytische Anämie, daneben gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Müdigkeit. In Kombination mit NRTIs selten Laktatazidosen, Pankreatitiden.

Hinweise/Warnungen: Ribavirin ist kontraindiziert bei schwerer Herzerkrankung, Niereninsuffizienz, dekompensierter Leberzirrhose, Hämoglobinopathien. Kein Einsatz während der Schwangerschaft. Wegen des teratogenen Potentials ist eine zuverlässige Empfängnisverhütung erforderlich.

Bei Hämoglobin-Werten < 10 g/dl oder einem Hämoglobin-Abfall von mehr als 2 g/dl: Dosis auf 600 bis 800 mg/Tag reduzieren; eventuell auch Erythropoetin. Bei Hämoglobin-Werten < 8,5 g/dl Ribavirin absetzen.

Gleichzeitige Gabe anderer myelosuppressiver Medikamente (AZT!) vermeiden.

Ribavirin erhöht in Kombination mit anderen NRTIs das Risiko einer Laktatazidose. Kontraindikation DDI, aber auch bei D4T und anderen NRTIs Vorsicht!

Eine unter Efavirenz auftretende Depression kann durch Ribavirin verstärkt werden.

Blutkontrollen (Blutbild, OT, PT, Amylase, Lipase) zunächst alle zwei Wochen, später monatlich. Bei unspezifischer Symptomatik Laktat bestimmen!

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz:

Copegus®: http://hiv.net/link.php?id=127

Rebetol®: http://hiv.net/link.php?id=128

USA:

Copegus®: http://hiv.net/link.php?id=197

Rebetol®: http://hiv.net/link.php?id=126

Literatur:

1. Bani-Sadr F, Carrat F, Pol S, et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40: 47-52. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16123681
2. Bani-Sadr F, Carrat F, Rosenthal E, et al. Spontaneous hepatic decompensation in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus during interferon-ribavirin combination treatment. Clin Infect Dis 2005; 41: 1806-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16288408
3. Butt AA. Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy. AIDS Read 2003; 13: 344-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12889452
4. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. N Engl J Med 2004; 351: 451-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15282352
5. Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA, et al. Efficacy of early treatment of acute hepatitis C infection with pegylated interferon and ribavirin in HIV-infected patients. AIDS 2006; 20: 1157-61. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16691067
6. Keating G, Curran M. Peginterferon-alpha-2a (40kD) plus ribavirin: a review of its use in the management of chronic hepatitis C. Drugs 2003; 63: 701-730. http://amedeo.com/lit.php?id=12656650
7. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. AIDS 2004; 18: F27-36. http://amedeo.com/lit.php?id=15316335
8. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; 358:958-65. http://amedeo.com/lit.php?id=11583749
9. Moreno A, Quereda C, Moreno L, Perez-Elias MJ, Muriel A, Casado JL et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. Antivir Ther 2004; 9: 133-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15040545
10. Moreno L, Quereda C, Moreno A, et al. Pegylated interferon alpha2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS 2004; 18: 67-73. http://amedeo.com/lit.php?id=15090831
11. Rodriguez-Torres M, Torriani FJ, Soriano V, et al. Effect of ribavirin on intracellular and plasma pharmacokinetics of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients with human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfection: results of a randomized clinical study. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3997-4008. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16189072
12. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. N Engl J Med 2004; 351: 438-50. http://amedeo.com/lit.php?id=15282351

Rescriptor® siehe Delavirdin

Retrovir® siehe AZT

Reyataz® siehe Atazanavir

Rifabutin

Handelsname: Mycobutin®, Alfacid®

Kapseln mit 150 mg (N2: 30; N3: 90).

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Pharmacia.

Indikation: Infektionen mit Mycobacterium avium complex (MAC) in Kombination mit zwei anderen Substanzen (meist Ethambutol und Azithromycin).

Dosierung: Täglich 300 mg Rifabutin (+ Azithromycin + Ethambutol).

Nierenfunktionsstörung: Dosisreduktion um 50 % bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/min. Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Gabe antiretroviraler Medikamente:

Medikament	Empfehlung
Atazanavir/r*, Darunavir/r, Fosamprenavir/r, Indinavir/r, Lopinavir/r, Saquinavir/r, Tipranavir/r	Rifabutin: 150 mg alle zwei Tage oder dreimal pro Woche (siehe Produktinformation)
Nelfinavir	Nelfinavir 2 x 1250 mg + Rifabutin 150 mg/Tag
Delavirdin	Rifabutin ist kontraindiziert
Efavirenz	Rifabutin: 450 mg/Tag oder 2-3 x 600 mg/Woche
Nevirapin	Standarddosierung

* /r = geboostert mit Ritonavir

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Anstieg der Leberenzyme, Ikterus. Uveitis meist nur bei Tagesdosis > 300 mg und gleichzeitiger Therapie mit Clarithromycin oder Fluconazol. Rotfärbung von Urin, Haut- und Körpersekreten (Patienten sollten darüber informiert werden!).

Hinweise/Warnungen: kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Rifabutin und Rifampicin; ferner bei Thrombozytopenie und schweren Leberfunktionsstörungen. Anfangs zweiwöchentlich, später monatlich Kontrollen von Blutbild und Leberenzymen.

Zahlreiche Interaktionen. Rifabutin kann die Wirksamkeit folgender Medikamente herabsetzen: Analgetika, Antikoagulantien, Kortikosteroide, Cyclosporine, Digitalis (mit Ausnahme von Digoxin), Dapson, orale Antidiabetika, orale Kontrazeptiva, narkotische Analgetika, Phenytoin und Chinidin. Erythromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol und Clarithromycin können die Plasmaspiegel von Rifabutin erhöhen. Antazida frühestens drei Stunden nach Rifabutin einnehmen.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=130

USA: http://hiv.net/link.php?id=129

Literatur:

1. Benson CA, Williams PL, Cohn DL, et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of Mycobacterium avium complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Infect Dis 2000, 181: 1289-97. http://amedeo.com/lit.php?id=10762562
2. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated mycobacterium avium complex disease. Clin Infect Dis 2003; 37: 1234-43. http://amedeo.com/lit.php?id=14557969
3. Centers for Disease Control. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. MMWR 2000, 49: 185-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11795500
4. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. Arch Intern Med 2002, 162: 985-92. http://amedeo.com/lit.php?id=11996607
5. Hafner R, Bethel J, Standiford HC, et al. Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and azithromycin. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 1572-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11302832
6. Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, et al. Use of rifabutin with protease inhibitors for HIV-infected patients with tuberculosis. Clin Infect Dis 2000, 30: 779-83. http://amedeo.com/lit.php?id=10816148

Rifampicin

Handelsnamen: Eremfat®, Rifa®, Rifampicin-Hefa®

Tabletten mit 150 mg und 300 mg (N2: 50; N3: 100), ferner mit 450 mg und 600 mg (N2: 30; N3: 100).

Sirup mit 100 mg/5 ml (N1: 60 ml).

Injektionsflaschen mit 300 mg und 600 mg (N1: 1).

Medikamentenklasse: Tuberkulostatikum.

Hersteller: Rifampicin wird von diversen Firmen hergestellt.

Indikation: Tuberkulose. Nur in Kombinationstherapien!

Dosierung: Täglich 600 mg (Körpergewicht > 50 kg) bzw. 450 mg (Körpergewicht < 50 kg). Am besten morgens und nüchtern nehmen!

Nebenwirkungen: Toxische Hepatitis (bis zu 20 %), Cholestase. Rotfärbung von Urin und anderen Körperflüssigkeiten (Patienten informieren!). Weiche Kontaktlinsen können sich permanent rötlich färben. Häufig sind Allergien. Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen.

Hinweise/Warnungen: Vorsicht bei chronischen Lebererkrankungen. Rifampicin absetzen bei GPT > 100 U/l oder Bilirubin-Erhöhungen (vorsichtige, einschleichende Reexposition nach Normalisierung möglich), ferner bei schweren und anhaltenden Diarrhoen (cave: pseudomembranöse Kolitis!).

Rifampicin sollte möglichst nicht mit NNRTIs oder PIs kombiniert werden.

Rifampicin beschleunigt den Metabolismus zahlreicher Pharmaka, wodurch deren Wirksamkeit herabgesetzt wird. Dies gilt für Atovaquon, Marcumar, Barbiturate, Benzodiazepine, Beta-Blocker, Clarithromycin, Kontrazeptiva, Steroide, orale Antidiabetika, Cyclosporin, Dapson, Digitalis, Doxycyclin, Erythromycin, Haloperidol, Ketoconazol, Methadon, Phenytoin, Theophyllin, Trimethoprim, Verapamil. Die Kombination mit Ketoconazol oder Voriconazol ist kontraindiziert.

Antazida, Opiate und Anticholinergika reduzieren die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig oral verabreichtem Rifampicin. Um diese Interaktion zu vermeiden, muss Rifampicin einige Stunden vor diesen Präparaten verabreicht werden.

Kein Einsatz in der Schwangerschaft.

Blutbild und Leberwerte sollten alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz (Rimactan®): http://hiv.net/link.php?id=131

Literatur:

1. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. Arch Intern Med 2002, 162:985-92. http://amedeo.com/lit.php?id=11996607
2. Gordin FM, Cohn DL, Matts JP, Chaisson RE, O'Brien RJ. Hepatotoxicity of rifampin and pyrazinamide in the treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected persons: is it different than in HIV-uninfected persons? Clin Infect Dis 2004; 39: 561-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15356822
3. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, et al. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced HIV disease. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4473-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15504887
4. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with HIV infection. N Engl J Med 1999, 340:367-73.
5. Justesen US, Andersen AB, Klitgaard NA, Brosen K, Gerstoft J, Pedersen C. Pharmacokinetic interaction between rifampin and the combination of indinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2004; 38: 426-9. http://amedeo.com/lit.php?id=14727216
6. la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1553-60. http://amedeo.com/lit.php?id=15105105
7. Li J, Munsiff SS, Driver CR, Sackoff J. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. Clin Infect Dis 2005; 41: 83-91. http://amedeo.com/lit.php?id=15937767
8. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis.PG - 450-3 J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28: 450-3. http://amedeo.com/lit.php?id=11744833

Ritonavir

Einer der ersten PIs, der in der ursprünglichen therapeutischen Dosis wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen kaum noch verschrieben wird. In niedrigeren Dosen dagegen als „Boosterung" für fast alle anderen PIs geeignet bzw. erforderlich, dann auch besser verträglich. Zahlreiche Interaktionen.

Handelsname: Norvir®; Abk.: RTV; als Bestandteil auch in Kaletra®.

Weichkapseln zu 100 mg (N2: 336). Saft mit 80 mg pro ml (N2: 450 ml).

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: Abbott.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Als alleiniger PI nur noch in Ausnahmen: Dann täglich 2 x 600 mg (steigern: 2 x 300 mg Tag 1-2, 2 x 400 mg Tag 3-5; 2 x 500 mg Tag 6-13). Möglichst nur als Boosterung anderer PIs verwenden. Tägliche Dosierungen:

- Atazanavir (Reyataz®, 1 x 300 mg): 1 x 100 mg Ritonavir
- Darunavir (Prezista®, 2 x 600 mg): 2 x 100 mg Ritonavir
- Fosamprenavir (Telzir®, 2 x 700 mg): 2 x 100 mg Ritonavir, evtl. auch 1 x 200 mg + 1 x 1400 mg Fosamprenavir (nur unvorbehandelte, nur in USA)
- Indinavir (Crixivan®, 2 x 800 mg): 2 x 100 mg Ritonavir, evtl. auch 2 x 400 mg Ritonavir + 2 x 400 mg Indinavir.
- Lopinavir (Kaletra®): Feste Kombination, siehe unter Lopinavir.
- Saquinavir (Invirase®, 2 x 1000 mg): 2 x 100 mg Ritonavir
- Tipranavir (Aptivus®): 2 x 200 mg Ritonavir

Nebenwirkungen: Dosisabhängig häufig Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, periorale Parästhesien (Kribbeln), elektrisierende Gefühle an Armen/Beinen. Erhöhte Transaminasen/γGT, Dyslipidämie, Lipodystrophie, selten Diabetes mellitus.

Hinweise/Warnungen: Auch bei den niedrigen Booster-Dosen zahlreiche Interaktionen! Kontraindiziert sind Rifampicin, Amiodaron, Astemizol, Bepridil, Terfenadin, Encainid, Flecainid, Cisaprid, Triazolam, Ergotamin, Simvastatin, Lovastatin, Quinidin, Johanniskraut. Auch Sildenafil sollte vermieden werden.

Vorsicht bzw. möglichst Spiegelmessung bei: Methadon, Immunsuppressiva (Cyclosporin, Tacrolimus), Makroliden (Erythromycin, Clarithromycin), Steroiden, Kalziumantagonisten, trizyklischen und anderen Antidepressiva, Neuroleptika (Haloperidol, Risperidon, Thioridazin), Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol), Carbamazepin, Tolbutamid, Rifabutin, Theophyllin, Marcumar.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, Invirase: http://hiv.net/link.php?id=242

USA: http://hiv.net/link.php?id=31

Literatur:

1. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:543-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9492772

2. Cooper CL, van Heeswijk RP, Gallicano K, Cameron DW. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. Clin Infect Dis 2003; 36: 1585-92. http://amedeo.com/lit.php?id=12802760

3. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:654-60. http://amedeo.com/lit.php?id=9056009

4. Pardo Rey C, Yebra M, Borrallo M, Vega A, Ramos A, Montero MC. Irreversible coma, ergotamine, and ritonavir. Clin Infect Dis 2003; 37: e72-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12942422

Saquinavir

Im Dezember 1995 der erste zugelassene PI, der für die HIV-Therapie zugelassen wurde. Saquinavir ist abgesehen von Magen-Darm-Problemen gut verträglich. Es wird heute nur Ritonavir-geboostert eingesetzt. Mit der Einführung der 500-mg-Kapsel wurde die Tablettenzahl deutlich reduziert.

Handelsnamen: Invirase 500®; Abk.: SQV. Filmtabletten (N1: 120). Die früheren Softgelkapseln (200 mg, Fortovase®) und Hartgelkapseln (200 mg, Invirase®) wurden vom Markt genommen.

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Die Kombination mit Ritonavir ist der Standard: 2 x 1000 mg Saquinavir + 2 x 100 mg Ritonavir.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinal: Diarrhoe, Übelkeit, Völlegefühl, Meteorismus. Sonst gut verträglich. Selten Transaminasen- und γGT-Erhöhungen, Kopfschmerzen. Wie bei allen PIs bei längerer Einnahme Lipodystrophie, Dyslipidämie, verminderte Glukosetoleranz.

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Triazolam, Ergotamin, Simvastatin, Lovastatin, Johanniskraut.

Wenn Saquinavir nicht mit anderen Proteaseinhibitoren kombiniert wird, muss es zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Internationale Informationsquellen:

USA: http://hiv.net/link.php?id=132

Literatur:

1. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. AIDS 1999, 13: 213-24. http://amedeo.com/lit.php?id=10202827

2. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). AIDS 1999, 13: F53-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10357371

3. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. AIDS 1998, 12: F97-102. http://amedeo.com/lit.php?id=9677159

4. Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, et al. A randomized trial comparing initial HAART regimens of nelfinavir/nevirapine and ritonavir/saquinavir in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Antivir Ther 2003; 8: 595-602. http://amedeo.com/lit.php?id=14760893

5. la Porte CJ, Wasmuth JC, Schneider K, Rockstroh JK, Burger DM. Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy; pharmacokinetics, tolerability and efficacy. AIDS 2003; 17: 1700-2. http://amedeo.com/lit.php?id=12853756

6. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. Clin Infect Dis 2002, 34: 234-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11740713

7. Plosker G, Scott L. Saquinavir: A review of its use in boosted regimens for treating HIV infection. Drugs 2003; 63: 1299-1324. http://amedeo.com/lit.php?id=12790697

8. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.

9. Trout H, Mentre F, Panhard X, Kodjo A, Escaut L, Pernet P et al. Enhanced saquinavir exposure in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with diarrhea and/or wasting syndrome. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 538-45. http://amedeo.com/lit.php?id=14742207

Sempera® siehe Itraconazol

Sobelin® siehe Clindamycin

Stavudin® siehe D4T

Stocrin® siehe Efavirenz

Sulfadiazin

Handelsname: Sulfadiazin-Heyl®

Tabletten mit 500 mg (N2: 30; N3: 100).

Medikamentenklasse: Sulfonamid-Antibiotikum.

Hersteller: Heyl.

Indikation: Therapie und Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose, nur in Kombination mit Pyrimethamin.

Dosierung: Als Therapie täglich 4 x 2-3 Tabletten zu 500 mg (Tagesdosis 4-6 g). Als Prophylaxe halbe Dosis (4 x 1 Tablette zu 500 mg) verwenden!

Nierenfunktionseinschränkung: Bei Kreatinin-Clearance von 50 bis 10 ml/min: halbe Dosis. Bei Werten unter 10 ml/min: ein Drittel der Dosis.

Nebenwirkungen: Sehr häufig Allergien mit Pruritus, Fieber und Urtikaria, oft therapielimitierend. Selten Stevens-Johnson-Syndrom. Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen. Renale Probleme mit Niereninsuffizienz, Kristallurie, Nephrolithiasis in bis zu 7 %. Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Erhöhung der Leberwerte.

Hinweise/Warnungen: Sulfadiazin ist kontraindiziert bei Sulfonamid-Überempfindlichkeit und bei Allergie auf Antidiabetika vom Sulfonyl-Harnstofftyp, Acetazolamid oder Thiazid-Diuretika; ferner bei G6PD-Mangel, Niereninsuffizienz und schweren Leberschäden oder Leberfunktionsstörungen (z. B. akute Hepatitis); und während Schwangerschaft und Stillperiode.

Sulfadiazin kann die Wirkung von Sulfonylharnstoffen (orale Antidiabetika), Antikoagulantien, Diphenylhydantoin verstärken.

Bei gleichzeitiger Gabe eines Antazidums wird Sulfadiazin in geringerem Ausmaß resorbiert (getrennte Verabreichung im Abstand von 1-2 Stunden).

Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten (mindestens 2 l pro Tag).

Anfangs mindestens wöchentlich Blutbild, GPT, Krea, HN kontrollieren. Auch Urinkontrollen! Bei Kristallurie Harn alkalisieren.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Handelsname: Sulfadiazin Streuli®, http://hiv.net/link.php?id=181

Literatur:

1. Caumes E, Bocquet H, Guermonprez G, et al. Adverse cutaneous reactions to pyrimethamine/sulfadiazine and pyrimethamine/clindamycin in patients with AIDS and toxoplasmic encephalitis. Clin Infect Dis 1995, 21: 656-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8527561
2. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. Clin Infect Dis 2002, 34: 1243-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11941551
3. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. Ann Intern Med 1992, 116: 33-43. http://amedeo.com/lit.php?id=1727093
4. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996, 22: 268-75. http://amedeo.com/lit.php?id=8838183
5. Molina JM, Belenfant X, Doco-Lecompte T, et al. Sulfadiazine-induced crystalluria in AIDS patients with toxoplasma encephalitis. AIDS 1991, 5: 587-9. http://amedeo.com/lit.php?id=1863412
6. Podzamczer D, Miro JM, Bolao F, et al. Twice-weekly maintenance therapy with sulfadiazine-pyrimethamine to prevent recurrent toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Ann Intern Med 1995, 123: 175-80. http://amedeo.com/lit.php?id=7598298

Sustiva® siehe Efavirenz

T-20 (Enfuvirtide)

T-20 ist ein Entry-Inhibitor, der im Salvagebereich bei intensiv vorbehandelten Patienten eingesetzt wird. T-20 muss zweimal täglich subkutan gespritzt werden, ist aber abgesehen von lokalen Hautreizungen sonst gut verträglich.

Handelsname: Fuzeon®

90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel. Jede Durchstechflasche enthält 108 mg T-20. 1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 90 mg T-20.

Medikamentenklasse: Fusionsinhibitor (bzw. Entry-Inhibitor).

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Indikation: Patienten mit HIV-Infektion, bei denen die Virusreplikation trotz HAART nicht unter Kontrolle ist.

Dosierung: Täglich 2 x 90 mg subkutan.

Nebenwirkungen: Allgemein gut verträglich. Fast alle Patienten haben aber Hautreaktionen an der Injektionsstelle: Rötung, Entzündung, Verhärtung, Exanthem. In den Zulassungstudien benötigten etwa 10 % der Patienten zeitweilig Analgetika oder waren kurzfristig in ihren normalen Aktivitäten eingeschränkt.

Möglicherweise haben Patienten unter T-20 ein erhöhtes Risiko für bakterielle Pneumonien. Bei Patienten mit Risikofaktoren (geringe initiale CD4-Zahl, hohe Viruslast, Drogenabhängige, Raucher, Lungenerkrankungen in der Anamnese) ist daher erhöhte Wachsamkeit geboten.

Hypersensitivitätsreaktionen mit Hautausschlag, Fieber, Übelkeit, Schüttelfrost, Hypotension oder Transaminasenerhöhungen sind selten (unter 1 %).

Hinweise/Warnungen: Wechselwirkungen nicht bekannt. Injektionsorte: Oberarm, vorderer Hüfte, Abdomen. Injektionsstellen wechseln! Am Rücken möglicherweise weniger Reizungen. Keine Injektion an Stellen mit Entzündungszeichen von früheren Injektionen, in Naevi, Narben oder Hautabschürfungen.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=226

USA: http://hiv.net/link.php?id=225

Literatur:

1. Ball RA, Kinchelow T. Injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 826-31. http://amedeo.com/lit.php?id=14576660
2. Cervia JS, Smith MA. Enfuvirtide (T-20): a novel HIV type 1 fusion inhibitor. Clin Infect Dis 2003; 37: 1102-6. http://amedeo.com/lit.php?id=14523775
3. Clotet B, Raffi F, Cooper D, et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV-infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide: consensus recommendations. AIDS 2004; 18: 1137-46. http://amedeo.com/lit.php?id=15166529
4. Dando TM, Perry CM. Enfuvirtide. Drugs 2003; 63: 2755-66 http://amedeo.com/lit.php?id=14664654
5. Hardy H, Skolnik PR. Enfuvirtide, a new fusion inhibitor for therapy of human immunodeficiency virus infection. Pharmacotherapy 2004; 24: 198-211. http://amedeo.com/lit.php?id=14998221
6. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant hiv infection in north and south america. N Engl J Med 2003; 348:2175-85. http://amedeo.com/lit.php?id=12637625
7. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med 2003; 348: 2186-95. http://amedeo.com/lit.php?id=12773645
8. Nelson M, Arasteh K, Clotet B, et al. Durable Efficacy of Enfuvirtide Over 48 Weeks in heavily treatment-experienced hiv-1-infected patients in the t-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical Trials. J AIDS 2005; 40: 404-412. http://amedeo.com/lit.php?id=16280694

9. Sax PE, Losina E, Weinstein MC, et al. Cost-effectiveness of enfuvirtide in treatment-experienced patients with advanced HIV disease. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39: 69-77. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15851916

10. Trottier B, Walmsley S, Reynes J, et al. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-Infected Adults Over 48 Weeks. J AIDS 2005; 40: 413-421. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16280695

11. Stocker H, Kloft C, Plock N, et al. Pharmacokinetics of enfuvirtide in patients treated in typical routine clinical settings. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 667-73. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16436725

12. Thompson M, DeJesus E, Richmond G, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of once-daily versus twice-daily dosing with enfuvirtide in HIV-infected subjects. AIDS 2006; 20: 397-404. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16439873

Tenofovir

Tenofovir DF ist die oral bioverfügbare Prodrug von Tenofovir, einem azyklischen Nukleotidanalogon. Insgesamt gut verträglich, gering mitochondrial toxisch. Zu beachten sind allerdings die potentielle Nephrotoxizität und einige Interaktionen (DDI, Atazanavir). Gut wirksam gegen Hepatitis-B-Viren.

Handelsname: Viread®; Abk.: TDF. Filmtabletten à 300 mg Tenofovir Disoproxilfumarat bzw. 245 mg Tenofovir Disoproxil (N2: 30).

Auch in Truvada® in Kombination mit Emtricitabin (siehe dort) und in Atripla® in Kombination mit Emtricitabin und Efavirenz (siehe dort).

Medikamentenklasse: Nukleo**t**idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor.

Hersteller: Gilead.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 1 x 300 mg zu einer Mahlzeit. Bei Niereninsuffizienz:

	Kreatinin-Clearance (ml/min)		Hämodialyse-Patienten
	30 – 49	10 – 29	
Empfohlenes Dosisinterval	Alle 48 Stunden	Alle 72 bis 96 Stunden	Alle 7 Tage nach Abschluss einer Hämodialyse*

* Siehe Packungsbeilage für mehr Informationen

Nebenwirkungen: Meist sehr gut verträglich. Selten Erhöhungen der Leberenzyme. Selten renale Nebenwirkungen (Nierenversagen, Tubulopathien einschließlich Fanconi-Syndrom, nephrogener Diabetes insipidus). Patienten mit Nierenschäden sollten eher kein Tenofovir erhalten bzw. die Dosis reduzieren (siehe oben). Kontrollen (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat): vor Therapiebeginn, dann alle vier Wochen im ersten Behandlungsjahr und danach alle drei Monate. Bei Nierenfunktionsstörung (aktuell oder in der Anamnese) und bei Niereninsuffizienz sind häufigere Kontrollen sinnvoll.

Es ist bislang nicht bekannt, ob die Langzeitgabe zu Knochenveränderungen führen kann (im Tierversuch beobachtet).

Hinweise/Warnungen: Bei Serumphosphatspiegel von < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder Kreatinin-Clearance < 50 ml/min: Nierenfunktion innerhalb einer Woche kontrollieren. Gleichzeitig Bestimmung von Glukose und Kalium im Blut sowie Glukose im Urin. Eventuell Therapieunterbrechung bei Kreatinin-Clearance < 50 ml/min oder Serumphosphat-Konzentration < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

Die Kreatinin-Clearance – ausgedrückt in ml/min – berechnet sich wie folgt:
Frauen: (1,04 x (140-Alter) x kg) / Kreatinin (µmol/l)
Männer: (1,23 x (140-Alter) x kg) / Kreatinin (µmol/l)

Die gleichzeitige Gabe mit Medikamenten, die ebenfalls durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, kann zu erhöhten Serumkonzentrationen beider Substanzen führen: Cidofovir, Aciclovir, Valaciclovir, Ganciclovir, Valganciclovir.

Cave Kombination mit DDI: Bei gleichzeitiger Gabe steigen die Cmax und AUC von DDI um 28 % bzw. 44 % an. Kombination vermeiden, auch wegen Resistenzen (wenn unvermeidbar: DDI-Dosis auf 250 mg reduzieren). Atazanavir und Lopinavir erhöhen die Tenofovir-Spiegel. Tenofovir senkt die Plasmaspiegel von Atazanavir (immer mit 100 mg Ritonavir boostern).

Größere, kontrollierte Studien zum Einsatz bei Schwangeren stehen aus.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=230

USA: http://hiv.net/link.php?id=134

Literatur:

1. Dando TM, Wagstaff AJ. Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. Drugs 2004; 64: 2075-82 http://amedeo.com/lit.php?id=15341498
2. Frampton JE, Croom KF. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: triple combination tablet. Drugs 2006; 66: 1501-12 Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16906786
3. Gallant JE, Deresinski S. Tenofovir disoproxil fumarate. Clin Infect Dis 2003; 37: 944-50. http://amedeo.com/lit.php?id=13130407
4. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. JAMA 2004; 292: 191-201. http://amedeo.com/lit.php?id=15249568
5. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med 2006; 354: 251-60. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16421366
6. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. AIDS 2004; 18: 1074-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15096814
7. Llibre JM, Domingo P, Palacios R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. AIDS 2006; 20: 1407-14. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16791015
8. Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. AIDS 2005; 19: 93-5. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15627039
9. Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. Clin Infect Dis 2003; 36: 1082-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12684925
10. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 35: 269-73. http://amedeo.com/lit.php?id=15076241
11. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, et al. tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis b in HIV/hepatitis b virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. J Infect Dis 2002; 186: 1844-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12447773
12. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2003; 37: e41-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12884188
13. Schewe CK, Maserati R, Wassmer G, Adam A, Weitner L. Improved lipid profiles and maintenance of virologic control in heavily pretreated hiv-infected patients who switched from stavudine to tenofovir treatment. Clin Infect Dis 2006; 42: 145-7. http://amedeo.com/lit.php?id=16323105
14. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2091-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15155205

Tipranavir

Der erste nicht-peptidische PI, der in zwei großen Studien an intensiv vorbehandelten Patienten anderen geboosterten PIs überlegen war. Wichtige Salvage-Substanz, moderat hepatotoxisch, muss mit erhöhten Ritonavir-Dosen geboostert werden.

Handelsname: Aptivus®; Abk.: TPV. Weichkapseln mit 250 mg (N1: 120).

Medikamentenklasse: Non-peptidischer Protease-Inhibitor (NPPI).

Hersteller: Boehringer-Ingelheim.

Indikation: HIV-Infektion bei erwachsenen Patienten, die entweder intensiv vorbehandelt sind oder multiple PI-Resistenzen haben.

Dosierung: 2 x 500 mg Tipranavir plus 2 x 200 mg Ritonavir zu den Mahlzeiten.

Nebenwirkungen: meist gastrointestinal mit Diarrhoe und Übelkeit. Transaminasenerhöhungen werden bei mindestens 6 % der Patienten beobachtet, in seltenen

Fällen klinische Hepatitis bis zum Leberversagen. Häufiger als bei anderen PIs Dyslipidämien (20 %). Selten Hautausschlag (urtikariell oder makulopapulös).

Wechselwirkungen: Die Kombination von Tipranavir und Ritonavir inhibiert die Aktivität von CYP3A und induziert P-Glykoprotein. Es muß daher mit erhöhten Serumspiegeln von Medikamenten gerechnet werden, die in erster Linie über CYP3A verstoffwechselt werden (siehe folgende Tabelle). Weitere Information in der US-Produktbeschreibung http://hiv.net/link.php?id=256.

Medikamente, die unter Tipranavir-Behandlung kontraindiziert sind*

Antiarrhythmika	Amiodaron, Bepridil, Flecainid, Propafenon, Quinidin
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin
Ergotamin-Derivate	(Dihydro)-Ergotamin, (Methyl)-Ergonovin
Prokinetika	Cisaprid
Neuroleptika	Pimozid
Sedativa/Hypnotika	Midazolam, Triazolam

Tipranavir senkt die Serumspiegel von Lopinavir, Saquinavir und Amprenavir, so dass eine Kombinatiion nicht in Frage kommt.

Fluconazol und Clarithromycin erhöhen die Serumspiegel von Tipranavir. Bei gleichzeitiger Gabe ist ein sorgfältiges Monitoring notwendig.

Antazida reduzieren die Tipranavir-Spiegel um 30 %: zeitlich versetzt dosieren.

Rifampicin reduziert die Tipranavir-Spiegel um 80 %: vermeiden.

Tipranavir/r erhöht die Serumspiegel von Atorvastatin. Daher Atorvastatin mit der kleinstmöglichen Dosis beginnen oder – besser – auf andere Substanzen umstellen. Das gleiche gilt für Rifabutin. Konsequenz: Rifabutin 150 mg alle zwei Tage oder dreimal pro Woche.

Tipranavir senkt die Plasmaspiegel von Abacavir und Retrovir um 40 bzw. 35%. Theoretisch könnte es daher notwendig sein, die Dosierung von Abacavir und Retrovir zu erhöhen, doch gibt es hierzu keine Empfehlungen.

DDI sollte nur in zweistündigem Abstand zu Tipranavir eingenommen werden.

Hinweise/Warnungen: kontraindiziert bei Leberzirrhose (Child-Pugh B and C). Cave chronische Hepatitis B- oder Hepatitis C. Vor und während der Therapie Transaminasen (anfangs monatlich!), Cholesterin und Triglyzeride bestimmen.

Bei Frauen, die Verhütungsmittel auf Östrogen-Basis einnehmen, scheint ein Hautausschlag häufiger vorzukommen.

Internationale Informationsquellen:

USA: http://hiv.net/link.php?id=256

Literatur:

1. Cooper D, Zajdenverg R, Ruxrungtham K, Chavez L. Efficacy and safety of two doses of tipranavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir-based therapy in antiretroviral-naive patients: results of BI 1182.33. Abstract PL13.4. 8th ICDTHI 2006, Glasgow.
2. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the RESIST studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. Lancet 2006, 368:466-475. http://amedeo.com/lit.php?id=16890833
3. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS 2000, 14:1943-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10997398
4. Plosker G, Figgitt D. Tipranavir. Drugs 2003; 63: 1611-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12887268
5. Yeni P. Tipranavir: a protease inhibitor from a new class with distinct antiviral activity. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34 Suppl 1: S91-4. http://amedeo.com/lit.php?id=14562864

Trizivir®

Die Kombination AZT+3TC+Abacavir ist virologisch nicht so effektiv wie „divergente“ Kombinationen, heute nur noch Option bei Compliance-Problemen und interaktionsträchtiger Komedikation (Tuberkulostase). Weitere Nachteile: Mitochondriale Toxizität, Abacavir-HSR, einmal tägliche Gabe nicht möglich.

Zubereitungsform: Filmtabletten mit 150 mg 3TC **und** 300 mg AZT **und** 300 mg Abacavir (N3: 60).

Medikamentenklasse: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI).

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 2 x 1 Tablette. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) sollten statt Trizivir® die Einzelsubstanzen gegeben werden, um die Dosierung von 3TC und AZT anzupassen.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinal, siehe auch die Einzelsubstanzen. Hypersensitivitätsreaktion unter Abacavir (siehe dort!). Hinsichtlich mitochondrialer Toxizität bestehen möglicherweise additive Effekte.

Hinweise/Warnungen: Unbedingt die Hypersensitivitätsreaktion beachten (siehe Abacavir). Siehe Einzelsubstanzen.

Internationale Informationsquellen:

USA: http://hiv.net/link.php?id=51

Literatur:

1. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med. 2004, 350:1850-1861. http://amedeo.com/lit.php?id=15115831
2. Ibbotson T, Perry C. Lamivudine/Zidovudine/Abacavir: triple combination tablet. Drugs 2003; 63: 1089-98. http://amedeo.com/lit.php?id=12749741
3. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. Clin Infect Dis 2002, 34: 511-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11797179
4. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. J Infect Dis 2002, 185: 1251-60. http://amedeo.com/lit.php?id=12001042
5. Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. JAMA 2001, 285: 1155-63. http://amedeo.com/lit.php?id=11231744

Truvada®

Viel verwendetes Kombinationspräparat aus Tenofovir und Emtricitabin. Insgesamt gut verträglich. Allerdings sind Nierenfunktionsstörungen zu beobachten (siehe Tenofovir).

Zubereitungsform: Filmtabletten mit 200 mg Emtricitabin à 300 mg Tenofovir-Disoproxilfumarat bzw. 245 mg Tenofovir-Disoproxil (N2: 30).

Medikamentenklasse: Nukleosidischer und nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI).

Hersteller: Gilead (Truvada®)

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Truvada®: Täglich 1 x 1 Tablette.

Bei einer Kreatinin-Clearance von 30-49 ml/min Dosisreduktion auf 1 Tablette alle zwei Tage, bei Werten darunter Truvada® nicht mehr einsetzen.

Nebenwirkungen: siehe Tenofovir.

Hinweise/Warnungen: Siehe auch die Informationen zu Tenofovir. Bei koinfizierten Patienten mit chronischer Hepatitis B ist nach Absetzen von Truvada® eine Exazerbation der Hepatitis möglich. Daher werden in diesen Fällen klinische und Laborkontrollen für die Dauer von einigen Monaten empfohlen.

Die Nahrungsaufnahme beeinflusst die Resorption von Truvada® nicht.

Internationale Informationsquellen:

USA: http://hiv.net/link.php?id=241

Literatur:

1. Dando TM, Wagstaff AJ. Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. Drugs 2004; 64: 2075-82 http://amedeo.com/lit.php?id=15341498
2. Frampton JE, Perry CM. Emtricitabine: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2005, 65:1427-48.
3. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med 2006, 354:251-60. http://amedeo.com/lit.php?id=16421366
4. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. Clin Infect Dis 2005, 40:1194-8. http://amedeo.com/lit.php?id=15791522

Valcyte® siehe Valganciclovir

Valganciclovir

Das erste gut wirksame CMV-Medikament, das oral gegeben werden kann, hat alle anderen Substanzen weitgehend verdrängt. Als Prodrug von Ganciclovir ähnliches Nebenwirkungsprofil: Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie.

Handelsname: Valcyte®

Tabletten mit 450 mg (N1: 60).

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Indikation: Orale Induktions- und Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis.

Dosierung: Als Induktion täglich 2 x 900 mg über 3 Wochen (oder bis zur Vernarbung der CMV-Läsionen), danach Suppressionstherapie 1 x 900 mg täglich.

Bei Nierenfunktionseinschränkung gelten folgende Dosierungen:

KrCl (mL/min)	Induktionstherapie	Suppressionstherapie
≥ 60	900 mg zweimal täglich	900 mg einmal täglich
40 – 59	450 mg zweimal täglich	450 mg einmal täglich
25 – 39	450 mg einmal täglich	450 mg jeden zweiten Tag
10 – 24	450 mg jeden zweiten Tag	450 mg zweimal pro Woche

Nebenwirkungen: häufig Leukopenie, aber auch Thrombozytopenie, Anämie. Gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe sind häufiger als bei intravenöser Therapie mit Ganciclovir.

Hinweise/Warnungen: Während der Induktion mindestens 2-3 x/Woche Blutbildkontrolle. Absetzen bei Neutrophilen unter 500/µl (ggf. G-CSF!). Kontraindikation bei Neutropenie < 500/µl, Thrombopenie < 25.000/µl sowie gleichzeitiger Chemotherapie (Kaposi-Sarkom, NHL).

Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von DDI, da Valganciclovir die DDI-Spiegel verdoppelt (erhöhte Toxizität!).

Valganciclovir ist potenziell teratogen und karzinogen; eine sichere Empfängnisverhütung ist daher notwendig.

Valganciclovir muss zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Substanz ist sehr teuer! Sie sollte bei ausreichender Immunrekonstitution abgesetzt werden (siehe OI-Kapitel).

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=136

USA: http://hiv.net/link.php?id=135

Literatur:

1. Boivin G, Gilbert C, Gaudreau A, et al. Rate of emergence of cytomegalovirus mutations in leukocytes of patients with AIDS who are receiving valganciclovir as induction and maintenance therapy for CMV retinitis. J Infect Dis 2001, 184:1598-1602. http://amedeo.com/lit.php?id=11740736

2. Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 30: 392-400. http://amedeo.com/lit.php?id=12138345

3. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 2002, 346: 1119-26. http://amedeo.com/lit.php?id=11948271

Vfend® siehe Voriconazol

Videx® siehe DDI

Viracept® siehe Nelfinavir

Viramune® siehe Nevirapin

Viread® siehe Tenofovir

Vistide® siehe Cidofovir

Voriconazol

Oral verfügbares Azol-Antimykotikum, das bei invasiver Aspergillose Mittel der Wahl ist. Wirksam auch bei invasiven Candida-Infektionen und verschiedenen Hyphomyceten.

Handelsname: Vfend®

Tabletten mit 50 mg (N1:30, N3: 100) und 200 mg (N1:30, N3:100). Trockensaft mit 40 mg/ml (N1:1). Injektionsflaschen mit 200 mg (N1:1).

Medikamentenklasse: Azol-Antimykotikum.

Hersteller: Pfizer.

Indikation: Invasive Aspergillosen; Candidämie bei nicht-neutropenischen Patienten; Fluconazol-resistente, schwere invasive Candida-Infektionen (auch mit *C. krusei*); Behandlung schwerer Infektionen durch *Scedosporium spp.* und *Fusarium spp.*

Dosierung – Intravenöse Gabe: Initialdosis am Tag 1: 6 mg/kg alle 12 h; dann 4 mg/kg alle 12 h. Orale Gabe: Initialdosis am Tag 1: 400 mg alle 12 h; dann 200 mg alle 12 h. Unter 40 kg orale Dosierungen halbieren.

Kinder (2 bis <12 Jahre): 7 mg/kg 2x/d intravenös; 200 mg 2x/d oral.

Nebenwirkungen: Am ehesten erhöhte Transaminasen, Hautausschlag und Sehstörungen (zu helle Bilder, verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit oder Veränderungen des Farbsehens) in ca. 30 %, treten meist 30 Minuten nach Einnahme von Voriconazol auf und dauern etwa 30 Minuten an.

Eher selten bestehen Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen.

Hinweise/Warnungen: Voriconazol wird durch Cytochrom 450-Enzyme metabolisiert. Die Serumspiegel von Voriconazol werden durch einige Medikamente so stark reduziert, dass die gleichzeitige Gabe kontraindiziert ist: Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, lang wirkende Barbiturate.

Die Serumspiegel einiger Medikamente werden durch Voriconazol so stark erhöht, dass eine Komedikation kontraindiziert ist: Sirolimus, Ergotamin-Derivate, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid and Chinidin.

Kontraindiziert ist ferner die gleichzeitige Gabe von Rifabutin.

Bei gleichzeitiger Gabe von NNRTIs oder PIs (Ausnahme: Indinavir) oder einer Reihe weiterer Substanzen (Cyclosporin, Tacrolimus, Antikoagulantien, Digoxin, Statine, Kalzium-Antagonisten, Vincristin, Vinblastin, Phenytoin, Omeprazol) sind eventuell Dosismodifikationen notwendig. Näheres siehe Produktinformation.

Voriconazol-Tabletten sollten eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Starke Sonnenexposition der Haut vermeiden. Nachts nicht Autofahren (wegen potentieller Sehstörungen).

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=231

USA: http://hiv.net/link.php?id=137

Literatur:

1. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002; 347: 408-15. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12167683
2. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2005; 366: 1435-42. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16243088
3. Mouas H, Lutsar I, Dupont B, et al. Voriconazole for invasive bone aspergillosis: a worldwide experience of 20 cases. Clin Infect Dis 2005; 40: 1141-7. Epub 2005 Mar 14. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15791514
4. Odds FC, Cheesman SL, Abbott AB. Antifungal effects of fluconazole (UK 49858), a new triazole antifungal, in vitro. J Antimicrob Chemother 1986, 18:473-478. http://hiv.net/link.php?id=3021710
5. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. Clin Infect Dis 2003; 36: 1122-31. Epub 2003 Apr 22. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12715306
6. Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant Candida albicans isolates from oral cavities of patients with HIV. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41: 575-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9055995
7. Scherpbier HJ, Hilhorst MI, Kuijpers TW. Liver failure in a child receiving highly active antiretroviral therapy and voriconazole. Clin Infect Dis 2003; 37: 828-30. http://amedeo.com/lit.php?id=12955645
8. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. Blood 2005; 106: 2641-5. Epub 2005 Jul 5. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15998833
9. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 2002; 346: 225-34. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11807146

Zerit® siehe D4T

Ziagen® siehe Abacavir

Zidovudin® siehe Retrovir

Zovirax® siehe Aciclovir

37. Medikamenten-Interaktionen

Leonie Meemken, Albrecht Stoehr, Andreas Plettenberg

In der HIV-Therapie spielen vor allem Interaktionen während des Arzneistoffstransports über das P-Glykoprotein und der Metabolisierung über das Cytochrom-System (CYP-450) eine Rolle.

Das Cytochrom-System besteht aus verschiedenen Isoenzymen. PIs und NNRTIs werden wie viele andere Arzneimittel primär über das Isoenzym CYP-3A4 metabolisiert. CYP-3A4 kommt in der Leber und in den Enterozyten des Magen-Darm-Traktes vor, so daß ein Teil der Metabolisierung bereits in den Enterozyten beginnt. Wie schnell Medikamente abgebaut werden, hängt von genetischen Polymorphismen ab. Eine fehlende oder reduzierte Enzymaktivität führt zu einer verlängerten Verweildauer der Arzneistoffe im Körper.

Arzneistoffe können bei der Metabolisierung über das Cytochrom-System drei Funktionen haben: Die des Substrates, des Inhibitors und des Induktors. Manche Arzneimittel wie z. B. Ritonavir, Efavirenz und Nelfinavir können sowohl Substrat, Inhibitor oder Induktor sein. Welche Funktion dabei zum Tragen kommt, hängt von der Arzneimittelkombination ab. Um Interaktionen zu beurteilen, ist eine vollständige Medikamentenanamnese inklusive der Pflanzenextrakte und Partydrogen notwendig. Insbesondere sollte auf Arzneistoffe geachtet werden, die vermehrt Interaktionen verursachen, wie z. B. PIs, Rifabutin, Antimykotika und Antiepileptika. Bei Nebenwirkungen oder virologischem Therapieversagen sollte immer die Möglichkeit von Interaktionen in Betracht gezogen werden. Bei den oftmals komplexen Fragen gibt es im Internet Angebote für eine individuelle Beratung: www.ifi-interaktions-hotline.de.

Die Plasmaspiegel der Medikamente hängen von vielen Faktoren ab, wie z. B. der ethnischen Abstammung, von Nieren- und Lebererkrankungen, vom Alter oder dem Geschlecht. Daher können Vorhersagen zu Interaktionen immer nur Tendenzen aufzeigen. In vielen Fällen ist ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) hilfreich.

In den Tabellen gebräuchliche Abkürzungen:

AUC = Area under the curve

Cmin = Minimalkonzentration, Talspiegel

QD = einmal täglich

BID = zweimal täglich

NW = Nebenwirkungen

TID = dreimal täglich

↓↑ = AUC (sofern kein anderer Parameter angegeben) fällt oder steigt

TDM = Therapeutisches Drug-Monitoring

Teil 1: ART + ART

3TC - Lamivudin, Epivir® (auch in Kivexa®, Combivir®, Trizivir®)

Elimination: Renal. Standarddosis: 3TC 150 mg BID oder 300 mg QD

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
FTC [1-3]	Antagonismus	Vermeiden.
NNRTIs	Keine Interaktionen bekannt	
PIs	Keine Interaktionen bekannt	

Literatur:

1. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto 2006.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
3. US Department of Health and Human Services (DHHS) and National Institutes of Health (NIH). The Living Document: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Retrieved April 14, 2004. http://www.aidsinfo.nih.gov.

Abacavir - ABC, Ziagen® (auch in Kivexa®, Trizivir®)

Metabolismus: Alkoholdehydrogenase, Glucunoryltransferase
Standarddosis: ABC 300 mg BID oder 600 mg QD

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs	Keine Interaktionen bekannt	
NNRTIs [1,2]	Keine Interaktionen bekannt	Cave gleichzeitiger Beginn (NNRTI-Allergie/ABC-HSR).
PIs		
TPV [3]	ABC: 40 % ↓	Möglichst vermeiden.

Literatur

1. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto 2006.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
3. Fachinformation: Aptivus®, Firma Boehringer Ingelheim.

Amprenavir

Siehe Fosamprenavir.

Atazanavir - ATV, Reyataz®

Metabolismus: Atazanavir (ATV) wird primär über das Isoenzym CYP-3A4 abgebaut und ist ein Inhibitor von CYP-3A4, CYP-2C9, CYP-1A2 und der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT)-1A1 [18].

Standarddosis: ATV/r 300/100 mg

Arzneistoff	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
TDF [1,3]	ATV 400 + TDF: ATV ↓ 25 % ATV/r 300/100 + TDF: ATV ↓ 11 % , TDF ↑ 37 %	ATV boostern. ATV/r 300/100 QD zum Essen [1,2].
NNRTIs		
EFV [2,4,5]	ATV 400 + EFV: ATV ↓ bis zu 74 % [4,5]	ATV boostern. ATV/r 400/100 QD zum Essen [2].
NVP [6]	Theoretisch: NVP ↓	Keine Daten.
PIs		
IDV/r [2]	ATV + IDV: Bilirubinerhöhung	**Vermeiden.**
SQV/r [**7,**8,9]	ATV 300 + SQV/r 1600/100 QD: SQV ↑ 60 %, RTV ↑ 41 % [9] ATV 200 + SQV 1500 BID: SQV: 75 % > 0,1 ug/ml [8]	Invirase 500: 1500/100 QD wahrscheinlich ausreichend, besser TDM. Synergistischer Effekt [9].
NLF [10]	ATV 400 QD + NLF 1250 BID: Cmin NLF: 57 % ↑, M8: 124 % ↑	TDM.
FPV/r [11,12]	ATV 300 QD + FPV/r 700/100 BID: ATV ↓ 22 % [11] bzw. adäquat [12]	Kontroverse Daten => TDM.
LPV/r [13-15]	ATV 400 QD + LPV/r 400/100 BID: 1. LPV ↓ 16 % (Cmin 35 % ↓) [13] 2. ATV (Cmin 45 % ↑) [14] 3. ATV ↓ 38 % (Cmin 38 %↓) [15]	Kontroverse Daten => TDM.
TPV/r [16]	ATV 300 QD + TPV/r 500/100 BID: ATV ↓ 68 % TPV (Cmin 75 % ↑)	**Vermeiden.**
DRV/r [17]	ATV 300 QD + DRV/r 400/100 BID: ATV (Cmin 50 % ↑) RTV ↑ 50 %	Vermehrt Hyperbilirubinämie, Ikterus.

Literatur

1. Kaul S, Bassi K, Damle BD, et al. Pharmacokinetic evaluation of the combination of atazanavir, enteric coated didanosine, and tenofovir disoproxil fumarate for a once daily antiretroviral regimen. Abstract A-1616, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
2. Fachinformation: Reyataz®. Firma Bristol Myers-Squibb.
3. Agarwala S, Eley T, Villegas C, et al. Pharmacokinetic interaction between tenofovir and atazanavir co-administered with ritonavir in healthy subjects. Abstract 16, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
4. Preston S, Piliero P, O´Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13543.htm.
5. Tackett D, Child M, Agarwala S, et al. Atazanavir: A summary of two pharmacokinetic drug interaction studies in healthy volunteers. Abstract 543, 10th CROI 2003, Boston.
6. Alexander CS, Montaner JG, Langridge S, et al. Interaction between atazanavir/Ritonavir (ATV/r) and nevirapine (NVP) is observed in a clinical setting. Abstract P275, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
7. King J, Paul Lundy S, Kakuda TN et al. Pharmacokinetics of saquinavir with low-dose ritonavir or atazanavir twice daily in seronegativ volunteers. ASPIRE II. Abstract 586. 13th CROI 2006, Denver.
8. DeJesus E, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir vs lopinavir/ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART regimens. Abstract 54, 11th CROI 2004, San Francisco.
9. Boffito M, Kurowski M, Kruse G, et al. Atazanavir enhances saquinavir hard gel concentration in a ritonavir boosted once daily regimen. AIDS 2004; 18: 1292-7. http://www.amedeo.com/lit.php?id=15362661.

10. Kurowski M, Breske A, Kruse G, et al. Atazanavir (ATV) enhances through concentrations of nelfinavir (NFV) and its M8 metabolite in a treatment regimen without ritonavir (RTV). Abstract 90, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
11. Guttanti M, Raffaella de Pascalis C, Seminari E, et al. Pharmacokinetics of amprenavir given once or twice a day when combined with atazanavir in heavily pre-treated patients. AIDS 2003, 17: 2669-70. http://www.amedeo.com/lit.php?id=14685066.
12. Wire MB et al. The pharmacokientic interaction between fosamprenavir/ritonavir and atazanavir in healthy adult subjects (APC 10018). Abstract 4.3/9. 10th EACS Conference 2005, Dublin.
13. Colombo S, Buclin T, Franc C. Ritonavir-boosted atazanavir-lopinavir combination: a pharmacokinetic interaction study of total, unbound plasma and cellular exposures. Antivir Ther. 2006; 11:53-62.
14. Pham P, Parson T, Flexner C et al. Beneficial pharmacokinetic interaction between ATV and LPV/r. Abstr.585, 13th CROI Denver 2006
15. Vezina HE, Tschampa JM, Jennings C et al. Steady-state pharmacokinetic of lopinavir/ritonavir coadministered with atazanavir in HIV-infected subjects. Abstract 48. 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2006, Lissabon.
16. Sabo JP, Elgadi M, Wruck J et al. The pharmacokinetic interaction between atazanavir/ritonavir and steady-state tipranavir/ritonavir in healthy volunteers. Abstract 41, 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2006, Lissabon.
17. Sekar V, De Marez T, Spinosa-Guzman S et al. Pharmacokinetic Interaction between TMC114/RTV and Atazanavir in healthy volunteers. Abstract PE4/3.4, 10th EACS Conference 2005, Dublin.
18. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto; 2006.

AZT - Zidovudin, Retrovir® (auch in Combivir®, Trizivir®)

Metabolismus: Hepatisch über die Glucunoryltransferase (GT)
Elimination: Renal. Standarddosis: 250 mg oder 300 mg BID

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
D4T [1]	Antagonismus	**Vermeiden.**
NNRTIs	Keine Interaktionen bekannt	
PIs		
TPV/r [2]	AZT ↓ 35 %	**Möglichst vermeiden.**

Literatur

1. Fachinformation: Retrovir®, Firma GlaxoSmithkline.
2. Roszk o PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz, zidovudine, tenofovir, and didanosine may be given with tiprana-vir/ritonavir. Abstract 865, 2nd IAS 2003, Paris.

D4T - Stavudin, Zerit®

Elimination: 34-43 % renal. Standarddosis: 40 mg BID > 60 kg, 30 mg BID < 60 kg

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
AZT [1,2]	Antagonismus	**Vermeiden.**
DDI [1,2]	Risiko für Laktatazidose, Pankreatitis, Neuropathie ↑	**Möglichst vermeiden.**

Literatur

1. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.

Darunavir - DRV (TMC 114), Prezista®

Metabolismus: DRV wird über das Isoenzyme CYP-3A4 metaboliziert [1]. Durch eine Minidosis RTV wird DRV zu einem Inhibitor des Isoenzyms CYP-3A4.

Standarddosis: DRV/r 600/100 mg BID mit dem Essen [1]

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
DDI [1]		DDI 2 vor oder nach der Einnahme von DRV/r.
TDF [2]	TDF 300 QD + DRV/r 300/100 BID: TDF ↑ 22 %	Keine Dosisanpassung.
NNRTIs		
EFV [1]	EFV 600 QD + DRV/r 300/100 BID: DRV ↓ 13 % , EFV ↑ 21 %	Klinische Relevanz noch unklar.
NVP [1]	NVP 200 BID + DRV/r 300/100 BID: NVP ↑	Kombination möglich.
PIs		
ATV [3]	ATV 300 QD + DRV/r 400/100 BID: ATV ↑ (Cmin 87 % ↑), RTV ↑ 59 %	Hyperbilirubinämie, Ikterus.
IDV [1]	IDV 800 BID + DRV/r 400/100 BID: IDV ↑, DRV ↑	Kombination nur wenn klinisch notwendig.
LPV/r [1]	LPV/r 400/100 + DRV/r 300/100 BID: DRV ↓ 53 %, LPV/r ↑	**Vermeiden.** Geeignete Dosierungen bisher unbekannt.
SQV [1]	SQV 1000 BID + DRV/r 400/100 BID: DRV ↓ 26 %	**Vermeiden.**

Literatur

1. Fachinformation: Prezista®, Firma Tibotec Pharmaceuticals Ltd.
2. Hoetelmans R, Marien K, De Pauw M et al. Pharmacokinetic Interaction between TMC-114/RTV and Tenofovir in healthy volunteers. 15th World AIDS Conference 2004, Bangkok.
3. Sekar V, De Marez T, Spinosa-Guzman S et al. Pharmacokinetic interaction between TMC-114/RTV and atazanavir in healthy volunteers. Abstract PE4/3.4, 10th European AIDS Conference 2005, Dublin.

DDI - Didanosin, Videx®

Metabolismus: Über die Hypoxanthinoxidase. Elimination: 30 - 50 % renal

Standarddosis: DDI 250 mg QD < 60 kg, 400 mg QD ≥ 60 kg

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
D4T [1-3]	Risiko für Laktatazidose, Pankreatitis, Neuropathie ↑	Nur wenn es die Resistenzlage erfordert.
TDF [3-5]	Bei Kombination DDI und TDF Dosierung nach Gewicht: ≥ 60 / < 60 kg: DDI 250/200 mg Aber: Auch bei Dosisreduktion Risiko Laktatazidose, Pankreatitis ↑	**Möglichst vermeiden.** Wenn notwendig: Kontrolle Lipase, Laktat. In Kombination mit TDF kann DDI mit dem Essen eingenommen werden.
PIs		
ATV [1,3]	DDI-Tabletten: ATV ↓ 87 %, DDI-EC: Keine Daten	2h Abstand zwischen ATV und DDI.

Literatur

1. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
2. US Department of Health and Human Services (DHHS) and National Institutes of Health (NIH). The Living Document: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Retrieved April 14, 2004.
3. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
4. Moyle G, Maitland D, Hand J, et al. Early virological failure in persons with viral loads > 100.000 cps/ml and CD4 counts < 200/mm^3 receiving DDI/tenofovir/ efavirenz as initial therapy. Abstract H-566, 44th ICAAC 2004, Washington.
5. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. Abstract 533, 10th CROI 2003, Boston.

Efavirenz - EFV, Sustiva®

Metabolismus: Efavirenz wird über das Isoenzym CYP-3A4 abgebaut, ist in-vitro ein Induktor von CYP-3A4 und ein schwacher Inhibitor von CYP-3A4, -2C9,-2C19. Standarddosis: 600 mg QD. Hinweis: Falsch positiver Cannabinoid-Test im Urin mit CEDIA DAU Multilevel THC Assay [2].

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs	Keine Interaktionen bekannt [1]	
NNRTIs		
Nevirapin NVP [3,4]	NVP 400 QD + EFV [3]: EFV ↓ 22 %	**Vermeiden.** Wirksamkeit ↓,Toxizität ↑ [4].
PIs		
ATV [5,6]	ATV 400 QD + EFV: ATV ↓ bis zu 74 %	ATV/r: 400/100 QD => ATV immer boostern!
FPV/r [7]	FPV/r 700/100 BID + EFV: Keine relevanten Interaktionen	Off label use: FPV/r QD => 300 RTV QD [7].
IDV/r [2,8,9]	IDV/r 800/100 BID + EFV: IDV ↓ 19 % (Cmin 48 % ↓) [9]	IDV/r: 800/100 BID [9], evtl. höher dosieren [10].
LPV/r [10]	LPV/r 600/150 BID + EFV: LPV ↑ 35 %, RTV ↑ 56 - 92 %	LPV/r 400/100 BID für ART-naive Pat. Vorbehandelte: LPV/r 600/150 BID [1].
SQV/r [14]	SQV/r 1600/200 QD + EFV: Adäquate Spiegel	Invirase 500: 1500/100 QD wahrscheinlich ausreichend, besser TDM.
NFV [2]	NFV 1250 BID + EFV: NFV ↓ 38 %	Klinisch nicht relevant, evtl. TDM.
TPV/r [12]	EFV ↓ 1 - 31 %, TPV ↓	Limitierte Daten.
DRV/r [13]	DRV/r 300/100 BID + EFV: DRV ↓ 13 %, EFV ↑ 21 %	Limitierte Daten. Kombination mit Vorsicht.

Literatur

1. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
2. Fachinformation: Sustiva®, Firma Bristol-Myers Squibb.
3. Veldkamp AI, Harris M, Montaner JSG, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz und nevirapine when used in HIV-1 infected patients. J Infect Dis 2001; 184: 37-42. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11398107.
4. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. Lancet 2004, 363; 1253-63. http://www.amedeo.com/lit.php?id=15094269.
5. Preston S, Piliero P, O´Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. Abstract 433, 9th CROI 2002, Seattle.
6. Fachinformation: Reyataz®, Firma Bristol-Myers Squibb.
7. Wire MB, Ballow C, Preston SL, et al. Pharmacokinetics and safety of GW433908 and ritonavir, with and without efavirenz, in healthy volunteers. AIDS 2004; 18: 897-907. http://www.amedeo.com/lit.php?id=15060437.
8. Aarnoutse RE, Grintjes KJT, Telgt DS, et al. The influence of efavirenz on the pharmacokinetics of a twice daily combination of indinavir and low-dose ritonavir in healthy subjects. JAIDS 2003; 34: 134-9. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11823758.

9. Boyd MA, Aarnoutse RE, Ruxrungtham K, et al. Pharmacokinetics of indinavir/ritonavir (800/100 mg) in combination with efavirenz (600 mg) in HIV-infected subjects. JAIDS 2003; 34: 134-9. http://www.amedeo.com/lit.php?id=14526202.

10. Klein C, ZHU T, Chiu YL et al. Effect of efavirenz on lopinavir/ritonavir pharmacokinetics from a new tablet formulation. Abstract 4.3/2, 10th EACS 2005, Dublin.

11. Hendrix CW, Fiske WD, Fuchs EJ, et al. Pharmacokinetics of the triple combination of saquinavir, ritonavir and efavirenz in HIV+subjects. Abstact 424, 11th CROI 2000, San Francisco.

12. Roszko PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz, zidovudine, tenofovir, and didanosine may be given with tiprana-vir/ritonavir. Abstract 865, 2nd IAS 2003, Paris.

13. Sekar V, DePauw M, Marien K et al. No clinically significant pharmacokinetic drug-drug interaction is observed between the HIV protease inhibitor TMC 114 and the NNRTI Efavirenz. Abstract 55. 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2006, Lissabon.

14. Fachinformation: Invirase 500®, Firma Hoffmann La Roche.

Emtricitabin - FTC, Emtriva® (auch in Truvada®)

Elimination: Renal. Standarddosis: 200 mg QD

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
3TC [1,2]	Antagonismus	**Vermeiden.**
NNRTIs, PIs	Keine Interaktionen bekannt	

Literatur

1. Tseng A. www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto 2006.

2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.

Fosamprenavir - FPV, Telzir®

Metabolismus: Fosamprenavir (FPV) ist eine Prodrug von Amprenavir (APV). APV wird über das Isoenzym CYP-3A4 abgebaut und ist ein Inhibitor von CYP-3A4 [1]. Standarddosis: FPV/r: 700/100 BID (APV/r bzw. FPV/r stehen in der Tabelle für die Standarddosierung).

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs [2,3,4]	Keine Interaktionen mit: AZT, 3TC, ABC, DDI, TDF [3,4]	
NNRTIs		
EFV [5]	EFV 600 QD + FPV/r: => Klinisch nicht relevant	Off label use: FPV/r QD => RTV: 300 QD [5].
NVP [6]	NVP 200 BID + FPV/r: => Klinisch nicht relevant	Nach dieser Studie ist keine Dosisanpassung notwendig.
PIs		
ATV [7,8]	ATV 300 QD + FPV/r [7]: ATV ↓ 22 % [7] bzw. adäquat [8]	Kontroverse Daten => TDM.
IDV [9]	IDV 800 + APV 800 TID: APV ↑ 33 %, IDV ↓ 38 %	Wohl keine Dosisanpassung notwendig.
LPV/r [10-15]	LPV/r 400/100 BID + FPV/r: APV ↓ 63 %, LPV ↑ 37 % [11] LPV/r 400/100 + FPV 700 BID: APV ↓ 64 %, LPV ↓ 48 % [10] LPV/r 533/133 + FPV 1400 BID: APV ↓ 26 %, LPV adäquat [11]	**Ungünstige Kombination** **Vermeiden** oder TDM. Zeitlich versetzte Einnahme korrigiert LPV-, aber nicht APV- Spiegel [12].

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NFV [9]	NFV 750 + APV 800 TID: APV: Cmin 300 % ↑, NFV ↑ 15 %	Nach dieser Studie ist keine Dosisanpassung notwendig.
SQV/r [16]	SQV/r 1000/100 oder 1000/200 + FPV 700 BID: Kein Effekt auf FPV, aber SQV: RTV 100: SQV ↓ 14 % RTV 200: SQV ↑ 12 %	RTV 100: FPV + SQV => TDM von SQV. RTV 200: FPV + SQV => Sicher.
TPV/r [17]	TPV/r 500/200 + APV 600 BID: APV ↓ 44 % (Cmin ↓ 56 %)	**Vermeiden.**

Literatur

1. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
2. Fachinformation: Telzir®, Firma GlaxoSmithKline.
3. Kurowski M, Walli R, Breske et al. Co-administration of tenofovir 300 mg QD with fosamprenavir/ritonavir 1400/100 mg QD or 1400/200 mg QD does not affect amprenavir pharmacokinetics. Abstract 10, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
4. Peytavin G, Rouault A, Agher R, et al. Plasma concentrations of amprenavir, ritonavir and tenofovir in HIV-infected patients treated with fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg BID) and tenofovir (300 mg QD) containing regimen. Abstract 32, 6th IWCPHIV Ther 2005, Quebec.
5. Wire MB, Ballow C, Preston SL, et al. Pharmacokinetics and safety of GW433908 and ritonavir, with and without efavirenz, in healthy volunteers. AIDS 2004, 18: 897-907. http://www.amedeo.com/lit.php?id=15060437.
6. DeJesus E, Piliero P, Summers K, et al. Evaluation of the pharmacokinetik drug interaction between fosamprenavir (FPV), FPV plus ritonavir (RTV) and nevirapine (NVP) in HIV-infected patients (APV10014). Abstract A447, 44th ICAAC 2004, Washington.
7. Wire MB et al. The pharmacokientic interaction between fosamprenavir/ritonavir and atazanavir in healthy adult subjects (APC 10018). Abstract 4.3/9. 10th EACS 2005, Dublin.
8. Guttanti M, Raffaella de Pascalis C, Seminari E, et al. Pharmacokinetics of amprenavir given once or twice a day when combined with atazanavir in heavily pre-treated patients. AIDS 2003; 17: 2669-70. http://www.amedeo.com/lit.php?id=14685066.
9. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus protease inhibitors used in combination with amprenavir. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3663-8. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11709366.
10. Kashuba ADM, Tierey C, Downey GF, et al. Combining fosamprenavir, 908 with lopinavir/Ritonavir in HIV-1 infected adults in substantial reduction in Amprenavir and lopinavir concentrations: pharmakokinetic results from Adult ACTG Protocol A5143. Abstract H-855a, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
11. Wire MB, Naderer OJ, Masterman AL, et al. The pharmacokinetic interaction between GW433908 and lopinavir/ritonavir (APV10011 and APV 10012). Abstract 612, 11th CROI 2004, San Francisco. http://www.amedeo.com/lit.php?id=15060437.
12. Corbett AH, Davidson L, Park JJ, et al. Dose separation strategies to overcome the pharmacokinetic interaction of a triple protease inhibitor regimen containing fosamprenavir, lopinavir and ritonavir. Abstract 611, 11th CROI 2004, San Francisco.
13. Taburet AM, Raguin G, Le Tiec C, et al. Interaction between Amprenavir and lopinavir-ritonavir combination in heavily pretreated patients infected by HIV. Clin Pharmacol Ther 2004; 75: 310-23. http://www.amedeo.com/lit.php?id=15060509.
14. Mauss S, Scholten S, Wolf E, et al. A prospective, controlled study assessing the effect of lopinavir on amprenavir concentrations boosted by ritonavir. HIV Med 2004; 5: 15-7. http://www.amedeo.com/lit.php?id=14731164.
15. Wynn Vezina HE, Brundage RC, Bushman L, et al. Pharmacologic management of the drug-drug interaction between lopinavir/ritonavir and amprenavir. Abstract 609, 11th CROI 2004, San Francisco. http://www.retroconference.org/2004/cd/PDFs/609.pdf.
16. Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady state pharmacokinetics of saquinavir hard gel/fosamprenavir 1000/700 plus 100 und 200 mg of Ritonavir twice daily in HIV+ Patients. Abstract 608, 11th CROI 2004, San Francisco.
17. Leith J, Walmsley S, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir, or lopinavir: interim analysis of BI1182.51. Abstract 34, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV-Ther 2004, Rome.

Indinavir - IDV, Crixivan®

Metabolismus: Indinavir (IDV) wird hauptsächlich über das Isoenzym CYP-3A4 abgebaut und ist ein Inhibitor von CYP-3A4. Es wird ein saurer pH-Wert für die optimale Resorption benötigt. IDV sollte mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden [1]. Standarddosis: IDV/r 800/100 BID

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
DDI [2-4]	Keine IA zwischen DDI EC + IDV [4]	Trotzdem: 1h Abstand [2,3].
NNRTIs		
EFV [2,5-7]	IDV/r 800/100 BID + EFV 200 QD: IDV ↓ 19 % (Cmin 48 % ↓, aber > 0,1 mg/L) [6]	IDV/r: 800/100 BID, evtl. bei höher dosieren [6]. Kein IDV QD mit EFV [7].
NVP [2,8,9]	IDV/r 800/100 + NVP 200 BID: IDV Cmin 57 % ↓, > 0,1 mg/L [8],	IDV/r: 800/100 BID [8], evtl. höher dosieren [8]. NVP QD problematischer als BID [9].
PIs		
ATV [10]	IDV + ATV: Bilirubinerhöhungen ↑	**Vermeiden.**
APV [11]	IDV 800 + APV 800 TID: APV ↑ 33 % **,** IDV ↓ 38 %	Nach dieser Studie ist keine Dosisanpassung notwendig.
LPV/r [12-15]	IDV 800 + LPV/r 400/100 BID: LPV unwesentlich niedriger [12]	TDM.
NFV [16]	IDV 1200 + NFV 1250 BID: Keine IA	Keine Dosisanpassung notwendig.
SQV [17]	IDV 800 TID + Einzeldosis SQV: SQV ↑ 500 - 800 % [17]	Niedr. Dosen: Synergismus, hö. Dosen: Antagonismus [1].
TPV/r	Keine Daten	**Vermeiden.**

Literatur

1. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
2. Fachinformation: Crixivan®, Firma MSD.
3. Shelton MJ, Mei JH, Hewitt RG, et al. If taken 1 hour before indinavir, didanosine does not affect indinavir exposure, despite persistent buffering effects. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 298-300. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11120981.
4. Damle BD, Mummaneni V, Kaul S, et al. Lack of effect of simultaneously administered didanosine encapsulated enteric coated formulation (Videx EC) on oral absorption of indinavir, ketoconazol or ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 385-91. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11796346.
5. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
6. Aarnoutse RE, Burger DM, Hugen PWH, et al. A Pharmacokinetic Study to investigate the influence of efavirenz on a BID indinavir 800 mg/ ritonavir 100 mg in healthy volunteers. Abstract 423, 40th ICAAC 2000, Toronto.
7. Saah A, Winchell G, Rhodes R, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of indinavir with ritonavir and efavirenz combinations in a once daily regimen in healthy volunteers (Merck 093). Abstract 284, 5th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2000, Glasgow.
8. Murphy R, Gagnier P, Lamson M, et al. Effect of nevirapine on pharmacokinetics of indinavir and ritonavir in HIV-1 patients. Abstract 374, 4th CROI 1997, Washington.
9. Crommentuyn KML, van Heeswijk RPG, Veldkamp AI, et al. Nevirapine once daily versus twice daily: implications for drug-drug interactions. Abstract 1.11, 2nd Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2001, Noordwijk.
10. Fachinformation: Reyataz®, Firma Bristol Myers-Squibb.
11. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus protease inhibitors used in combination with amprenavir. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3663-8. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11709366.
12. Tseng A, Phillips E, Antoniou A, et al. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of indinavir when administered with lopinavir/r in antiretroviral-experienced subjects. Abstract 8.10, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes.
13. Bertz R, Foit C, Ashbrenner E, et al. Assessment of the steady-state pharmacokinetic interaction of lopinavir/ritonavir with either indinavir or saquinavir in healthy subjects. Abstract A1822, 42nd ICAAC 2002, San Diego.
14. Burger DM, Schmitz K, Schneider K, et al. Pharmacokinetics of lopinavir and reduced dose indinavir as a part of salvage therapy regimen. 4th Abstract 8.2, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes.
15. DHHS: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults. 2004. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11364535.
16. Riddler S, Havlir D, Sqires KE, et al. Co-administration of indinavir and nelfinavir in human HIV type 1-infected adults: safety, pharmacokinetics and antiretroviral activity. Antimicrob Agent Chemother 2002; 46: 3877-82. http://www.amedeo.com/lit.php?id=12435691.
17. Buss N. Saquinavir soft gel capsule (Fortovase): Pharmacokinetics and drug interactions. Abstract 354, 5th CROI 1998, Chicago.

Lopinavir - LPV/r, Kaletra®

Metabolismus: Kaletra® wird über das Isoenzym CYP-3A4 abgebaut. Es ist ein starker Inhibitor von CYP-3A4. Induzierend wirkt Kaletra® auf die Glucunoryltransferase [1]. Standarddosis: 400/100 mg BID

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
DDI [2]		DDI + LPV/r: 2h Abstand.
TDF [3,4]	TDF ↑ 32 %, LPV/r idem [4]. Vorbehandelte: LPV Cmin 34 % ↓ [3]	Wohl keine vermehrte Nephrotoxizität. LPV/r: TDM.
NNRTIs		
EFV [2,5,6]	EFV 600 QD + LPV/r 600/150 BID: LPV ↑ 35 %, RTV ↑ 56 - 92 % [6]	LPV/r 400/100 BID für ART-naive Pat. Vorbehandelte: LPV/r 600/150 BID [6].
NVP [2,7,8]	NVP 200 BID + LPV/r: 1. LPV/r ↓ 27 % (Cmin 51 % ↓) 2. Pat. mit VL < 80 c/ml: Adäquat	LPV/r 400/100 BID für ART-naive Pat. Vorbehandelte: LPV/r 600/150 BID [2].
PIs		
ATV [9-11]	ATV 400 QD + LPV/r 400/100 BID: LPV ↓ 16 % (Cmin 35 % ↓) [9] ATV ↑ [11] bzw. ↓ [10]	Kontroverse Daten => TDM.
FPV/r [12-15]	FPV 700 BID + LPV/r: APV ↓ 63 % , LPV ↑ 37 % [12] FPV 700 BID + LPV/r: APV ↓ 64 %, LPV ↓ 48 % [13] FPV 1400 + LPV/r 533/133 BID : APV ↓ 26 %, LPV: Adäquat [14]	**Ungünstige Kombination.** Zeitlich versetzte Einnahme korrigiert LPV-Spiegel, aber nicht APV-Spiegel [15].
IDV [16-21]	1. IDV 800 BID + LPV/r: PK-Werte LPV ein wenig niedriger	IDV + LPV/r: TDM.
NFV [22]	NFV 1000 BID + LPV/r (Kapsel): LPV/r ↓ 27 %	LPV/r 600/150 BID bei stark vorbehandelten Patienten.
SQV [23-26]	SQV 1000 BID + LPV/r: Adäquate SQV- und LPV-Spiegel	Synergistischer Effekt, günstige Kombination: TDM.
TPV [27]	TPV 500 BID + LPV/r: LPV ↓ 55 % (Cmin 52 - 70 % ↓)	**Vermeiden.**
DRV/r [28]	DRV/r 300/100 BID + LPV/r: DRV ↓ 53 %, LPV/r ↑	**Vermeiden.**

Literatur

1. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
2. Fachinformation: Kaletra®, Firma Abbott.
3. Breilh D, Rouzes A, Djabarouti S et al. Pharmacokinetic drug interaction of lopinavir/ritonavir in combination with tenofovir in experienced HIV+patients. Abstract A-445, 44th ICAAC 2004, Washington.
4. Kearney BP, Mittan A, Sayre J, et al. Pharmacokinetic drug interaction and long term safety profile of tenofovir DF and lopinaivr/ritonavir. Abstract A-1617, 43rd ICAAC 2003, Chicago. http://www.natap.org/2003/ICAAC/day5_2.htm.
5. Bertz R, Lam W, Hsu A, et al. Assessment of the pharmacokinetic interaction between ABT-378/ritonavir and efavirenz in healthy volunteers and in HIV + subjects. Abstract 424, 40th ICAAC 2000, Toronto.
6. Klein C, Zhu T, Chiu YL et al. Effect of efavirenz on lopinavir/ritonavir pharmacokinetics from a new tablet formulation. Abstract 4.3/2, 10th EACS 2005, Dublin.
7. Bertz R, Foit C, Burt D, et al. Assessment of the Effect of Nevirapine on the Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir after Multiple Dosing in HIV-infected Adults. Abstract TUPEB4565, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
8. Negredo E, Moltó J, Burger D et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). JAIDS 2005; 38: 47-52. http://www.amedeo.com/lit.php?id=15608524.
9. Colombo S, Buclin T, Franc C. Ritonavir-boosted atazanavir-lopinavir combination: a pharmacokinetic interaction study of total, unbound plasma and cellular exposures. Antivir Ther 2006; 11: 53-62.

10. Vezina HE, Tschampa JM, Jennings C et al. Steady-state pharmacokinetic of lopinavir/ritonavir co-administered with atazanavir in HIV-infected subjects. Abstract 48. 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Lissabon.
11. Pham P, Parson T, Flexner C et al. Beneficial pharmacokinetic interaction between ATV and LPV/r. Abstr. 585,13th CROI 2006, Denver.
12. Fachinformation: Telzir®, Firma GlaxoSmithKline.
13. Kashuba ADM, Tierey C, Downey GF, et al. Combining fosamprenavir, 908 with lopinavir/Ritonavir in HIV-1 infected adults in substantial reduction in Amprenavir and lopinavir concentrations: pharmakokinetic results from Adult ACTG Protocol A5143. Abstract H-855a , 43rd ICAAC 2003, Chicacgo.
14. Wire MB, Naderer OJ, Masterman AL, et al. The pharmacokinetic interaction between GW433908 and lopinavir/ritonavir (APV10011 and APV 10012). Abstract 612, 11th CROI 2004, San Francisco. http://www.retroconference.org/2004/cd/PDFs/612.pdf.
15. Corbett AH, Davidson L, Park JJ, et al. Dose separation strategies to overcome the pharmacokinetic interaction of a triple protease inhibitor regimen containing fosamprenavir, lopinavir and ritonavir. Abstract 611, 11th CROI 2004, San Francisco.
16. Tseng A, Phillips E, Antoniou A, et al. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of indinavir when administered with lopinavir/r in antiretroviral-experienced subjects. Abstract 8.10, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes.
17. Bertz R, Foit C, Ashbrenner E, et al. Assessment of the steady-state pharmacokinetic interaction of lopinavir/ritonavir with either indinavir or saquinavir in healthy subjects. Abstract A1822, 42nd ICAAC 2002, San Diego.
18. Burger DM, Schmitz K, Schneider K, et al. Pharmacokinetics of lopinavir and reduced dose indinavir as a part of salvage therapy regimen. Abstract 8.2, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes.
19. Burger DM, Schmitz K, Schneider K, et al. Rescue therapy with indinavir 600 mg twice daily and lopinavir/ritonavir: baseline resistance, virologic response and pharmacokinetics. Abstract P170, 6th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2002, Glasgow.
20. Isaac A, Taylor S, Rubin G, et al. Lopinavir /ritonavir combined with twice daily indinavir: pharmacokinetics in blood, CSF and semen (the Protect Study). Abstract 531, 10th CROI 2003, Boston.
21. Poirier J, Meynard J, Zouai O, et al. Lack of alteration of lopinavir and indinavir trough plasma concentrations in HIV-experienced patients treated with Kaletra and Crixivan. Abstract 32, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
22. Klein C, Bertz R, Ashbrenner E, et al. Assessment of the multiple dose pharmacokinetic interaction of lopinavir/ritonavir with nelfinavir. Abstract 536, 10th CROI 2003, Boston.
23. La Porte CJ, Wasmuth JC, Schneider K, et al. Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy; pharmacokinetics, tolerability and efficacy. AIDS 2003; 17: 1700-2. http://www.amedeo.com/lit.php?id=12853756.
24. Ribera E, Diaz M, Pou L, et al. Steady-state pharmacokinetics of double boosting regimen of lopinavir, plus minidose Ritonavir, plus Saquinavir soft-gel in HIV-infected adults. Abstract TUPE4545, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
25. Staszewski S, Dauer B, Von Hentig N, et al. The LopSaq study: 24 week analysis of the double protease inhibitor salvage regimen containing lopinavir plus saquinavir without any additional antiretroviral therapy. Abstract 583, 2nd IAS 2003, Paris.
26. Stefan C, Von Hentig N, Kourbeti I, et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/Saquinavir. AIDS 2004; 18: 503-8. http://www.amedeo.com/lit.php?id=15090803.
27. Leith J, Walmsley S, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir, or lopinavir: interim analysis of BI1182.51. Abstract 34, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV-Ther 2004, Rome.
28. Fachinformation: Prezista®, Firma Tibotec Pharmaceuticals Ltd.

Nelfinavir - NFV, Viracept®

Metabolismus: Nelfinavir (NFV) wird hauptsächlich über das Isoenzym CYP-3A4 abgebaut, weiter über CYP-2C19, CYP-2D6. NFV ist ein Inhibitor von CYP-3A4 [1,2]. Standarddosis: 1250 mg BID

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
DDI [1,2]		DDI 2 h vor/1 h nach NFV.
TDF [3]	Keine relevante Interaktion bekannt	
NNRTIs		
EFV [4]	NFV 1250 BID + EFV 600 QD: NFV ↓ 38 %	Klinische Relevanz fraglich, evtl. TDM.
NVP [5]	NFV 750 TID + NVP 200 BID	Nach dieser Studie ist keine Dosisanpassung notwendig.
PIs		
ATV [6,7]	NFV 1250 BID + ATV 400 QD: NFV: Cmin 57,4 % ↑, M8: 124 % ↑, kein Effekt auf AUC, Cmax, Tmax	TDM.
APV [8]	NFV 750 + APV 800 TID: APV: (Cmin 290 % ↑) NFV ↑ 15 %	TDM.
IDV [9]	NFV 1250 + IDV 1200 BID	Nach dieser Studie ist keine Dosisanpassung notwendig.

Substanz	Interaktionen	Kommentar
LPV/r [10]	NFV 1000 + LPV/r 400/100 BID: (gesunde Probanden) LPV/r ↓ 27 % (Cmin 33 % ↓)	LPV/r 600/150 BID: Wird bei stark vorbehandelten Patienten empfohlen.
SQV/r [11,12]	NFV 1250 + SQV/r 1000/100 BID: M8 (NFV-Metabolit) ↑ 270 %	Wohl keine Dosisanpassung notwendig. Geringe Interaktionen.
TPV/r	Keine Daten	**Vermeiden.**

Literatur

1. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
2. Fachinformation: Viracept®, Hoffmann-La Roche.
3. Kruse G, Esser S, Stocker H, et al. Tenofovir does not impair the pharmacokinetic of Nelfinavir in HIV-infected patients. Abstract A446, 44th ICCAC 2004, Washington.
4. Smith PF, Robbins G, Shafer R, et al. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of nelfinavir and M8 in naïve, HIV-infected subjects receiving long-term HAART therapy. Abstract 148, 10th CROI 2003, Boston.
5. Vilaro J, Mascaro J, Colomer J, et al. The pharmacokinetics of combination therapy with nelfinavir plus nevirapine in HIV-positive patients. Abstract A497, 41st ICAAC 2001, Chicago.
6. Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS- 232632, a highly potent human immunodeficieny virus protease inhibitor that can be used in in combination with other available antiretroviral agents. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2093-9. http://www.amedeo.com/lit.php?id=10898681.
7. Kurowski M, Breske A, Kruse G, et al. Atazanavir (ATV) enhances through concentrations of nelfinavir (NFV) and its M8 metabolite in a treatment regimen without ritonavir (RTV). Abstract 90, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
8. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus protease inhibitors used in combination with amprenavir. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3663-8. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11709366.
9. Riddler S, Havlir D, Sqires KE, et al. Co-administration of indinavir and nelfinavir in human immunodeficiency virus type 1-infected adults: safety, pharmacokinetics and antiretroviral activity. Antimicrob Agent Chemother 2002; 46: 3877-82. http://www.amedeo.com/lit.php?id=12435691.
10. Klein C, Bertz R, Ashbrenner E, et al. Assessment of the multiple dose pharmacokinetic interaction of lopinavir/ritonavir with nelfinavir. Abstract 536, 10th CROI 2003, Boston.
11. Buss N. Saquinavir soft gel capsule (Fortovase): Pharmacokinetics and drug interactions. Abstract 354, 5th CROI 1998, Chicago.
12. Stocker H, Kruse G, Arasteh K, et al. Pharmacokinetic interaction between saquinavir/r und nelfinavir in HIV-Infected patients. Abstract A-454, 44th ICAAC 2004, Washington.

Nevirapin - NVP, Viramune®

Metabolismus: Nevirapin (NVP) wird über das Isoenzym CYP-3A4 abgebaut und ist ein Induktor von CYP-3A4 und -2B6 [1,2]. Standarddosis: 200 mg BID

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs	Keine wesentlichen IA bekannt [1]	
NNRTIs		
EFV [2,3,4]	EFV 600 QD + NVP 400 QD [3]: EFV ↓ 22 % (Cmin 36 % ↓)	**Vermeiden.** Wirksamkeit ↓ , Tox.↑ [4].
PIs		
ATV [2,5]	Zu erwarten: ATV ↓	Keine Daten.
FPV/r [6]	FPV/r 700/100 BID + NVP: => Klinisch nicht relevant	Wohl keine Dosisanpassung notwendig.
IDV/r [7-9]	IDV/r 800/100 BID + NVP: IDV: Cmin 57 % ↓, aber > 0,1 mg/L [7], RTV: Cmin 59 % ↓,	IDV/r: 800/100 BID, evtl. bei höher dosieren [7]. NVP QD evtl. problematischer als BID [9].
LPV/r [10-12]	NVP 200 BID + LPV/r: 1. LPV/r ↓ 27 % (Cmin 51 % ↓) 2. Patienten mit VL < 80 c/ml: Adäquat [11]	LPV/r 400/100 BID für ART-naive Patienten. Vorbehandelte: LPV/r 600/150 BID.
NFV [13,14]	NFV 750 TID + NVP: NFV ↑ 4 %, Cmax 14 % ↑	Keine Dosisanpassung notwendig.

Substanz	Interaktionen	Kommentar
SQV/r [2,15] TPV/r [16,17]	SQV ↓ 24 % NVP ↓ 3 - 24 %	Relevanz nicht bekannt. Limitierte Daten. Bis jetzt keine Dosisanpassung.

Literatur

1. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
2. Fachinformation: Viramune®, Firma Boehringer Ingelheim.
3. Veldkamp AI, Harris M, Montaner JSG, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz and nevirapine when used in combination in HIV type 1 infected persons. J Infect Dis 2001; 184: 37-42. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11398107.
4. van Leth F, Hassink E, Phanuphak P, et al. Results of the 2NN Study: A randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either NVP alone, EFV alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. Abstract 176. 10th CROI 2003.
5. Alexander CS, Montaner JG, Langridge S, et al. Interaction between atazanavir/ritonavir (ATV/r) and nevirapine (NVP) is observed in a clinical setting. Abstract P275, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
6. DeJesus E, Piliero P, Summers K, et al. Evaluation of the pharmacokinetik drug interaction between fosamprenavir (FPV), FPV plus ritonavir (RTV) and nevirapine (NVP) in HIV-infected patients (APV10014). Abstract A-447, 44th ICAAC 2004, Washington.
7. Burger DM, Prins JM, van der Ende ME, et al. The effect of nevirapine on the pharmakokinetics of indinavir/ritonavir 800/100 mg BID. JAIDS 2004; 35: 97-8. http://www.amedeo.com/lit.php?id=14707800.
8. Murphy R, Gagnier P, Lamson M, et al. Effect of nevirapine on pharmacokinetics of indinavir and ritonavir in HIV-1 patients. Abstract 374, 4th CROI 1997, Washington.
9. Crommentuyn KML, van Heeswijk RPG, Veldkamp AI, et al. Nevirapine once daily versus twice daily: implications for drug-drug interactions. Abstract 1.11, 2nd Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2001, Noordwijk.
10. Fachinformation: Kaletra®, Firma Abbott.
11. Bertz R, Foit C, Burt D, et al. Assessment of the effect of nevirapine on the pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir after multiple dosing in HIV-infected adults. Abstract TUPEB4565, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
12. Negredo E, Moltó J, Burger D et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). JAIDS 2005; 38: 47-52. http://www.amedeo.com/lit.php?id=15608524.
13. Skowron G, Leoung G, Kerr B, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between nelfinavir and nevirapine. AIDS 1998; 12: 1243-4. http://www.amedeo.com/lit.php?id=9677174.
14. Vilaro J, Mascaro J, Colomer J, et al. The pharmacokinetics of combination therapy with nelfinavir plus nevirapine in HIV-positive patients. Abstract A497, 41st ICAAC 2001, Chicago.
15. Sahai J, Cameron W, Salgo M, et al. Drug interaction study between saquinavir (SQV) and nevirapine (NVP). Abstract 376, 4th National CROI 1997, Washington.
16. Sabo J, MacGregor T, Lamson M, et al. Pharmacokinetics of tipranavir and nevirapine. Abstract 249, 10th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research 2001, Toronto.
17. Tipranavir Investigators Broschüre, Boehringer Ingelheim, 2004.

Saquinavir - SQV, Invirase 500®

Metabolismus: SQV wird zu 90 % über das Isoenzym CYP-3A4 abgebaut und ist ein schwacher Inhibitor von CYP-3A4. In-vitro Studien zeigen, dass SQV ein Substrat des P-Glykoproteins ist [1,2]. Standarddosis: SQV/r 1000/100 mg BID

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
DDI [1]		DDI 1h vor / 2h nach SQV.
TDF [4,5]	Keine klinisch relevante Interaktion	
NNRTIs		
EFV [2]	SQV/r 1600/200 QD + EFV: Adäquate Spiegel	Invirase 500: 1500/100 QD wahrscheinlich ausreichend, besser TDM.
NVP [6,7]	SQV ↓ 24 %	Relevanz unbekannt.

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
ATV [8-11]	SQV 1600 QD + ATV/r 300/100 QD: SQV ↑ 60 %, RTV ↑ 41 % [8] SQV 1000 BID + ATV/r 300/100 QD: SQV, ATV, RTV ↑ [11]	Invirase 500: 1500/100 QD wahrscheinlich ausreichend, besser TDM. Synergistische Effekte.
FPV/r [12]	SQV 1000 + FPV/r 700/100 oder 700/200 BID: Kein Effekt auf FPV, aber SQV RTV 100: SQV ↓ 14 % RTV 200: SQV ↑ 12 %	RTV 100: FPV + SQV => Unsicher: TDM. RTV 200: FPV + SQV => Sicher.
IDV [13,14]	IDV 800 TID + Einzeldosis SQV: SQV ↑ 500 - 800 % [13,14]	Ungenügende Daten.
LPV/r [3,15-17]	SQV 1000 + LPV/r 400/100 BID: Adäquate SQV- und LPV-Spiegel	Synergistischer Effekt.
NFV [18-20]	SQV/r 1000/100 + NFV 1250 BID: NFV-M8 ↑ 270 %	In dieser Studie war keine Dosisanpassung notwendig.
TPV/r [21]	SQV 1000 + TPV/r 500/200 BID: SQV ↓ 70 %, (Cmin 81 % ↓)	**Vermeiden.**
DRV/r [22]	SQV 1000 + DRV/r 400/100 BID DRV ↓ 26 %	**Vermeiden.**

Literatur

1. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
2. Fachinformation: Invirase 500®, Hoffmann-La Roche.
3. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
4. Ananworanich J, Siangphoe U, Mahanontharit A, et al. Saquinavir Cmin before and after switching NRTI to tenofovir in patients treated with once daily saquinavir-hard gel capsule/ritonavir 1600 mg/100 mg. Abstract 4.15, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
5. Boffito M, D´Avolio A, Di Perri G, et al. Repeated pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in HIV-infected adults receiving saquinavir hard gel (SQV)/ritonavir (RTV) 1000/100 mg BID. Abstract 4.19, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
6. Sahai J, Cameron W, Salgo M, et al. Drug interaction study between saquinavir (SQV) and nevirapine (NVP). 4th National CROI 1997, Washington.
7. Crommentuyn KML, van Heeswijk RPG, Veldkamp AI, et al. Nevirapine once daily versus twice daily: implications for drug-drug interactions. Abstract1. 11, 2nd Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2001, Noordwijk.
8. Boffito M, Kurowski M, Kruse G, et al. Atazanavir enhances saquinavir hard gel concentration in a ritonavir boosted once daily regimen. AIDS 2004; 18: 1292-7. http://www.amedeo.com/lit.php?id=15362661.
9. Prelutsky D, Salvato P, Falcon R. Pharmacokinetics of saquinavir hard gel (invirase) when combined with atazanavir. Abstract 8.11, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes. http://216.198.241.125/hiv/upload_doc/2/4PK Falcon 8.11.PDF.
10. DeJesus E, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir vs lopinavir/ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART Regimens: 48-Week results from BMS A1424-045. Abstract 54, 11th CROI 2004, San Francisco. http://www.retroconference.org/2004/cd/Abstract/547.htm.
11. von Hentig N, Haberl A, Lutz T, et al. Pharmacokinetic interactions of atazanavir (ATV) and saquinavir (SQV) in a ritonavir (RTV) boosted protease inhibitor therapy regimen. Abstract P276, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
12. Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady state pharmacokinetics of saquinavir hard gel/fosamprenavir 1000/700 plus 100 mg und 200 mg of ritonavir twice daily in HIV+ patients. Abstract 608, 11th CROI 2004, San Francisco.
13. McCrea J, Buss N, Stone J, et al. Indinavir-saquinavir single dose pharmacokinetic study. 4th National CROI 1997, Washington.
14. Buss N. Saquinavir soft gel capsule (Fortovase): Pharmacokinetics and drug interactions. Abstract 354, 5th CROI 1998, Chicago.
15. La Porte CJ, Wasmuth JC, Schneider K, et al. Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy: pharmacokinetics, tolerability and efficacy. AIDS 2003; 17: 1700-2. http://www.amedeo.com/lit.php?id=12853756.
16. Staszewski S, Dauer B, Von Hentig N, et al. The LopSaq study: 24 week analysis of the double protease inhibitor salvage regimen containing lopinavir plus saquinavir without any additional antiretroviral therapy. Abstract 583, 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2003, Paris.
17. Stefan C, Von Hentig N, Kurowski, et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/saquinavir. AIDS 2004; 18: 503-8. http://www.amedeo.com/lit.php?id=15090803.
18. Merry C, Barry MG, Mulcahy FM, et al. Saquinavir pharmacokinetics alone and in combination with nelfinavir in HIV-infected patients. AIDS 1997; 11: 117-20. http://www.amedeo.com/lit.php?id=9084785.
19. Squires K, Currier J, Clark R, et al. Final 48.week result of a phase 2, randomized study of the safety, efficacy and pharmacokinetics of BID vs. TID nelfinavir and saquinavir in combination with lamivudine and stavudine in HIV-positive women. Abstract 330, 8th CROI 2001, Chicago.
20. Stocker H, Kruse G, Arasteh K, et al. Pharmacokinetic interaction between saquinavir/r und nelfinavir in HIV-infected patients. Abstract A-454, 44th ICAAC 2004, Washington.
21. Leith J, Walmsley S, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir, or lopinavir: interim analysis of BI1182.51. Abstract 34, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
22. Fachinformation: Prezista®, Firma Tibotec Pharmaceuticals Ltd.

T-20 - Enfuvirtide, Fuzeon®

Keine relevanten Interaktionen bekannt.

Tenofovir - TDF, Viread® (auch in Truvada®)

Elimination: Renal durch Filtration oder aktive Sekretion über den anionischen Transporter.

Standarddosis: TDF 300 mg QD

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
DDI [1-5]	Siehe DDI	**Ungünstige Kombination!**
ABC [6], FTC [7], D4T [8], 3TC [9]	Keine Interaktion	
NNRTIs		
EFV [9]	Keine Interaktion	
PIs		
ATV/r [10-14]	ATV 400 QD + TDF 300 QD: ATV ↓ 25 % (Cmin 40 % ↓) TDF ↑ 24 % [11] ATV/r 300/100 + TDF QD [10]: ATV ↓ 25 % (Cmin: 23 % ↓, nicht signifikant [12])	Daher ATV/r 300/100 QD zum Essen. ATV immer boostern, da sonst Gefahr von subtherapeutischen Spiegeln. Geboostert liegen die ATV-Spiegel 2-4-fach höher als für ungeboostertes ATV ohne TDF [13].
FPV [15,16]	Keine Interaktion	
IDV [9]	Keine Interaktion	
LPV/r [17,18]	1. Gesunde Probanden: TDF: 32 % ↑ (Cmax 15 % ↑) LPV/r: unverändert 2. 18 vorbehandelte Patienten: Cmin LPV 34 % ↓, Cmin RTV 44 % ↓	In klinischen Studien kein vermehrtes Auftreten renaler Nebenwirkungen. TDM von LPV/r.
NFV [19]	Keine Interaktion	
RTV [17]	Keine Interaktion	
SQV [20,21]	Keine Interaktion	
TPV [22]	TPV/r 500/100 or 750/200 BID + TDF 300 QD [4]: TDF (abhängig von Dosis: 11 % ↓ bzw. 17 % ↓ (Cmax 23 - 38 % ↓)	**Vermeiden.**

Literatur

1. Tseng A. http:// www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
2. Fachinformation: Viread®, Firma Gilead.
3. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
4. Kearney BP, Damle B, Plummer A, et al. Tenofovir DF (TDF) and didanosine EC (ddI EC): investigation of pharmacokinetic (PK) drug-drug and drug-food interactions. Abstract LBPE9026, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
5. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. Abstract 533, 10th CROI 2003, Boston.

6. Blum MR, Begley J, Zong J, et al. Lack of a pharmacokinetic interaction between emtricitabine and tenofovir DF when co-administered to steady state healthy volunteers. Abstract A-1621, 43rd ICAAC 2003, Chicago. http://www.thebody.com/confs/icaac2003/pdfs/A-1621_poster.pdf.
7. Kaul S, Bassi K, Damle B, et al. Stavudine extendend release formulation and tenofovir disoproxil fumarate: lack of a pharmacokinetic drug interaction. Abstract 602, 11th CROI San Francisco, 2004. http://www.retroconference.org/2004/cd/abstract/602.htm.
8. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. The pharmacokinetics of abacavir, a purine nucleotide analog, are not affected by tenofovir DF. AbstractA-1615, 43rd ICAAC 2003, Chicago. http://www.thebody.com/confs/icaac2003/pdfs/A-1615_poster.pdf.
9. Kearney B, Flaherty J, Wolf J, et al. Lack of clinically relevant drug-drug interactions between tenofovir DF and efavirenz, indinavir, lamivudine and lopinavir/ritonavir in healthy subjects. Abstract P171, 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection 2001, Athens.
10. Taburet A, Piketty C, Chazallon C, et al. interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pre-treated human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:2091-6. http://www.amedeo.com/lit.php?id=15155205.
11. Kaul S, Bassi K, Damle B, et al. Pharmacokinetic evaluation of the combination of atazanavir (ATV), enteric coated didanosine (ddI EC), and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for a once-daily antiretroviral regimen. Abstract A-1616, 43rd ICAAC 2003, Chicago. http://www.natap.org/2003/ICAAC/day6_1.htm.
12. Kruse G, Stocker H, Breske A et al. Trough levels of six different atazanavir regimes in HIV-infected patients. Abstract 6.6, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
13. Fachinformation: Truvada®, Firma Gilead Sciences.
14. Agarwala S, Eley T, Villegas C, et al. Pharmacokinetic interaction between tenofovir and atazanavir co-administered with ritonavir in healthy subjects. Abstract 16, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
15. Kurowski M, Walli R, Breske et al. Co-administration of tenofovir 300 mg QD with fosamprenavir/ritonavir 1400/100 mg QD or 1400/200 mg QD does not affect amprenavir pharmacokinetics. Abstract 10, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
16. Peytavin G, Rouault A, Agher R, et al. Plasma concentrations of amprenavir, ritonavir and tenofovir in HIV-infected patients treated with fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg BID) and tenofovir (300 mg QD) containing regimen. Abstract 32, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
17. Kearney BP, Mittan A, Sayre J, et al. Pharmacokinetic drug interaction and long-term safety profile of tenofovir DF and lopinaivr/ritonavir. Abstract A-1617, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
18. Breilh D, Rouzes A, Djabarouti S, et al. Pharmacokinetic drug interaction of lopinavir/ritonavir im combination with tenofovir in experienced HIV+ patients. Abstract A-445, 44th ICAAC 2004, Washington.
19. Kruse G, Esser S, Stocker H, et al. Tenofovir does not impair the pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-infected patients. Abstract A-446, 44th ICAAC 2004, Washington.
20. Ananworanich J, Siangphoe U, Mahanontharit A, et al. Saquinavir Cmin before and after switching NRTI to tenofovir in patients treated with once daily saquinavir-hard gel capsule/ritonavir 1600 mg/ 100 mg. Abstract 4.15, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome. http://www.amedeo.com/lit.php?id=15651763.
21. Boffito M, D´Avolio A, Di Perri G, et al. Repeated pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in HIV-infected-adults receiving Saquinavir hard gel (SQV)/Ritonavir (RTV) 1000/100 mg BID. Abstract 4.19, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
22. Roszko PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz (EFV), zidovudine (ZDV), tenofovir (TDF), and didanosine (ddI) may be given with tipranavir/ritonavir (TPV/r). Abstract 865, 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2003, Paris.

Tipranavir - TPV/r, Aptivus®

Metabolismus: TPV wird über das Isoenzym CYP-3A4 abgebaut und ist ein Substrat des P-Glykoproteins. Weiter ist TPV ein Induktor des Isoenzyms CYP-3A4, der Glucunoryltransferase und des P-Glykoproteins [1,2]. Durch Boosterung mit RTV wird TPV zum CYP-3A4 Inhibitor. Interaktionen zwischen TPV/r und Arzneimitteln, die über das CYP-3A4 abgebaut und über das P-Glykoprotein transportiert werden, sind deshalb schwer vorhersehbar.

Standarddosis: TPV/r 500/200 mg BID zum Essen [1,2]

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
ABC [2,3]	ABC ↓ 40 %	**Eher vermeiden.** Klinische Signifikanz nicht gesichert.
AZT [1-4]	AZT ↓ 35 % (Cmax ↓ 46 - 61 %) TPV (Cmin ↓ 34 %) [4]	**Vermeiden.** Klinische Signifikanz nicht gesichert.
DDI [1-4]	DDI ↓	DDI 2h vor oder nach der Einnahme von TPV/r.
TDF [1,2,4]	TPV/r 500/100 oder 750/200 + TDF 300 QD [4]: TDF (dosisabhängig): Cmax ↓ 23 - 38 %, TPV ↓ 11 - 17 %	Bisher keine Dosisanpassung verfügbar.

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NNRTIs		
EFV [2-4]	EFV ↓ 1 - 31 % [4] TPV ↓ (Cmin ↓)	Daten begrenzt. Bisher keine Dosisanpassung.
NVP [5]	NVP ↓ 3 - 24 %	Daten begrenzt. Bisher keine Dosisanpassung.
PIs		
APV [6]	TPV/r 500/200 + APV 600 BID: APV ↓ 44 % (Cmin 56 % ↓)	**Vermeiden.**
ATV [8]	ATV 300 QD + TPV/r 500/100 BID: ATV ↓ 68 % (Cmin 81 % ↓) TPV (Cmin 75 % ↑)	**Vermeiden.**
IDV [2,7]	Daten nicht ausreichend	**Vermeiden.**
LPV/r [6]	TPV 500 + LPV/r 400/100 BID: LPV ↓ 55 % (Cmin 52 - 70 % ↓)	**Vermeiden.**
NFV [2]	Keine Daten	**Vermeiden.**
SQV [2,6]	TPV/r 500/200 + SQV 1000 BID: SQV ↓ 76 % (Cmin 81 % ↓)	**Vermeiden.**

Literatur

1. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
2. Fachinformation: Aptivus®, Firma Boehringer Ingelheim.
3. Goebel FD, Sabo JP, MacGregor TR et al. Pharmacokinetic Drug Interaction Screen of Three Doses of Tipranavir/Ritonavir (TPV/r) in HIV-Infected Patients on Stable Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), HIV DART. 2002, Naples.
4. Roszko PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz, zidovudine, tenofovir, and didanosine may be given with tipranavir/ritonavir. Abstract 865, 2nd IAS 2003, Paris.
5. Sabo J, MacGregor T, Lamson M, et al. Pharmacokinetics of tipranavir and nevirapine. Abstract 249, 10th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research 2004, Toronto.
6. Leith J, Walmsley S, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir, or lopinavir: interim analysis of BI1182.51. Abstract 34, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
7. Leen C. Pharmacokinetics of indinavir when co-administered with tipranavir/ritonavir. Abstract P299, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
8. Sabo JP, Elgadi M, Wruck J, et al. The pharmacokinetic interaction between atazanavir/ritonavir and steady-state tipranavir/ritonavir in healthy volunteers. Abstract 41, 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2006, Lissabon.

Teil 2: ART + Begleitmedikation

Antibiotika

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Clarithromycin	Theoretisch: Clarithromycin ↑, PIs ↑ NW: z. B. Durchfall, metallischer Geschmack, QT-Verlängerung bei ATV [4] ATV/r, TPV/r: Clarithromycin ↑ , aktiver Clarithromycin-Metabolit ↓, ATV ↑ 30 %, TPV ↑ 66 %	Theoretische Alternative: Azithromycin [1,7] (Ausnahme: NLF). Dosisreduktion bei Leber- und Niereninsuffizienz. ATV: **Vermeiden** oder 50 % Dosisreduktion Clarithromycin. ATV, TPV: **Vermeiden** bei H.-Influenzae-Infektion, da Clari-thromycin-Metabolit wirksam.
Erythromycin	Theoretisch: PIs ↑, Erythromycin ↑	Theoretische Alternative: Azithromycin [1,7] (Ausnahme: NLF).
Azithromycin	NFV 750 TID [2,6]: Azithromycin ↑ > 100 %, NFV ↓ 28 %	**Vorsicht:** Azithromycin-NW.
NNRTIs		
Clarithromycin [1,2,8,9]	NVP, EFV: Clarithromycin ↓ aktiver Clarithromycin-Metabolit ↑, NVP ↑ 26 %, EFV ? Hautausschläge, Exantheme ↑	NVP: Leberwerte überwachen. EFV, NVP: Theoretische Alternative: Azithromycin [1].
Erythromycin [1,5]	Theoretisch: EFV, NVP ↑	**Vorsicht:** EFV/NVP-NW. Theoretische Alternative: Azithromycin.
NRTIs		
Aminoglykoside	TDF: Evtl. additiv nephrotoxisch	**Vermeiden**.
Atovaquon	AZT ↑ 35 % ± 23 %	AZT-NW beobachten.
Clarithromycin	AZT ↓ 10 - 25 % [10]	Einnahme um 2 – 4 h versetzen.
Cotrimoxazol	AZT: Evtl. Hämatotoxizität ↑ [3]	**Vermeiden.**
Dapson	AZT: Evtl. Hämatotoxizität ↑ [11] D4T, DDI: Neuropathie ↑ [2]	AZT, D4T, DDI: **Vermeiden.**
Isoniazid	D4T, DDI: Neuropathie ↑ [2]	DDI: **Vermeiden.**
Pentamidin (i. v.)	D4T, DDI: Pankreastoxizität ↑ TDF: Evtl. additiv nephrotoxisch	DDI, D4T: **Vermeiden.** D4T nach 1 Woche wieder einsetzen. TDF: Kreatinin-Kontrolle.

Literatur

1. Fachinformationen: Fortovase®, Prezista®, Sustiva®, Telzir®.
2. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
3. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
4. Mummaneni V, Randall D, Chabuel D, et al. Steady-state pharmacokinetic interaction study of atazanavir with clarithromycin in healthy subjects. Abstract H-1717, 42nd ICAAC 2002, San Diego.
5. Michalets E. Update: Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interaction. Ann Pharmacother 1998; 18: 84-112, http://www.amedeo.com/lit.php?id=9469685.
6. Amsden GW, Foulds G. The pharmacokinetics of azithromycin and nelfinavir when coadministered in healthy volunteers. Abstract 1651, 40th ICAAC 2000, Toronto.

7. van Heeswijk RP, Sabo J, MacGregor TR, et al. The effect of tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID on the pharmacokinetics of clarithromycin in healthy volunteers. Abstract A-457, 44th ICAAC 2004, Washington.

8. Benedek ICH, Joshi A, Fiske WD, et al. Pharmacokinetic studies in healthy volunteers with efavirenz and the macrolide antibiotics, azithromycin and clarithromycin. Abstract 347, 5th CROI 1998, Chicago.

9. Robinson P, Gigliotti M, Lamson M, et al. Effect of the reverse transcriptase inhibitor nevirapine, on the steady-state pharmacokinetics of clarithromycin in HIV positive patients. Abstract 374, 6th CROI 1999, Chicago.

10. Polis MA, Piscitelli SC, Vogel S, et al. Chlarithromycin lowers plasma zidovudine levels in persons with HIV-infection. Antimicrobial Agents Chemotherapy 1997; 41: 1709-14. http://www.amedeo.com/lit.php?id=9257746.

11. US Department of Health and Human Services (DHHS) and National Institutes of Health (NIH). The Living Document: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Retrieved April 14, 2004.

Antidepressiva

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Trizyklische Antidepressiva	Theoretisch: Evtl. PIs ↑, trizyklische Antidepressiva ↑ [1,2] TPV/r: Desipramin ↑ [1]	Anticholinerge NW überwachen, ggf. Dosis der trizyklischen Antidepressiva reduzieren. Theoretische Alternative: Citalopram.
Johanniskraut	Theoretisch: PIs ↓ [1,4]	**Vermeiden.** Theoretische Alternative: Citalopram.
SSRI: Citalopram	Keine Interaktion	
SSRI: Fluvoxamin	Theoretisch: PIs ↑	Auf NW der PIs achten.
SSRI: Fluoxetin	Theoretisch: Fluoxetin ↑, PIs ↑ RTV (100 bis 600 BID): Serotonin Syndrom: Fieber, psychische Veränderungen, Schüttelkrampf, Diarrhoe, Erbrechen [3]	Wahrscheinlich größeres Interaktionspotential. Lange Halbwertszeit: 4 Tage. Auf Toxizitäten achten!
SSRI: Paroxetin	FPV/r: Paroxetin ↓ 60 % [6], DRV/r: Paroxetin ↓ 30-40 % [1]	Wirksamkeit beobachten, evtl. Paroxetin-Dosis erhöhen.
SSRI: Sertralin	TPV/r: Sertralin ↑ [1] DRV/r: Sertralin 30-40 % ↓	Große therapeutische Breite: Sertralin-Dosis evtl. anpassen.
Trazodon	IDV, DRV/r, RTV: Theoretisch: Trazodon ↑ [5,7] Symptome: Ohnmacht, Übelkeit, Erbrechen, niedriger Blutdruck	Evtl. Trazodon-Dosis senken.
Venlafaxin	Theoretisch: Venlafaxin ↑, PIs ↑ Studie: IDV ↓ 28 %, Venlafaxin unverändert [9]	Widersprüchliche Daten bei IDV. Auf Wirksamkeit von Venlafaxin achten.
Bupropion	Theoretisch: Bupropion ↑ Studie: Keine Krampfanfälle Bupropion 150 - 300 mg QD + NLF, EFV, RTV 100 mg [10].	Auf Bupropion-NW achten.
NNRTIs		
Johanniskraut	Theoretisch: EFV ↓, NVP ↓ [1,8]	**Vermeiden.**

Literatur

1. Fachinformationen: Aptivus®, Kaletra®, Prezista®, Reyataz®, Sustiva®, Telzir®.

2. Richelson E. Pharmacokinetic interactions of antidepressives. J Clin Psychiatry 1998; 59: 22-6. http://www.amedeo.com/lit.php?id=9720479

3. DeSilva KE, LeFlore DB, Marston BJ, et al. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. AIDS 2001;15:1281-5. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11426073

4. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D et al. Indinavir concentrations and St. John's wort. Lancet 2000;355:547-8. http://www.amedeo.com/lit.php?id=10683007

5. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS et al. Short-term exposure to low-dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. J Clin Pharmacol 2003;43:414-22. http://jcp.sagepub.com/cgi/content/abstract/43/4/414

6. Blenke A, van der Lee M, Verweij-van Wissen C, et al. Combined use of paroxetine and fosamprenavir/ritonavir: a pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers. Abstract 13, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
7. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
8. de Maat MM, Hoetelmans RM, Mathot RA, et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. AIDS 2001;15:420-1. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11273226
9. Levin GM, Nelson LA, DeVane CL, Preston SL. A pharmacokinetic drug-drug interaction study of venlafaxine and indinavir. Psychopharmacol Bull 2001;35:62-71. http://www.amedeo.com/lit.php?id=12397887
10. Eugen-Olsen J, Benfield T, Axen TE, et al. Effect of the serotonin receptor agonist, buspirone, on immune function in HIV-infected individuals: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. HIV Clin Trials 2000;1:20-6. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11590486

Antidiabetika

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Pioglitazon	Theoretisch: PIs ↓, Pioglitazon ↑ [2]	**Vermeiden.** Theoretische Alternative: Rosiglitazon.
Glimepirid, Glipizid, Repaglinid, Rosiglitazon, Tolbutamid	TPV/r [1]: Spiegelschwankungen, da Abbau aller Substanzen über CYP-2C8, CYP-2C9, CYP-3A4	Engmaschige Überwachung der Glukosewerte.

Literatur

1. Fachinformation: Aptivus®, Firma Boehringer Ingelheim.
2. Sahi J, Black CB, HamiltonGA, et al. Comparative effects of thiazolidinediones on in vitro P450 enzyme induction and inhibition. Drug Metab Dispos 2003;31:439-46.

Antihistaminika

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Astemizol, Loratadin (> 20 mg), Terfenadin	Theoretisch: Antihistaminika ↑ QT-Verlängerung ↑ [1,3,4] TPV/r: Potential für schwere, kardiale Arrhythmien [1]	**Vermeiden:** Terfenadin, Astemizol [3,4]. Vorsicht: Loratadin > 20 mg. Theoretische Alternative: Cetirizin, Fexofenadin [3,4].
NNRTIs		
Astemizol, Loratadin (> 20 mg), Terfenadin	Theoretisch: Antihistaminika ↓↑ Risiko einer QT-Verlängerung (EFV [1-3], NVP [2])	Siehe oben.

Literatur

1. Fachinformationen: Aptivus®, Crixivan®, Fortovase®, Kaletra®, Prezista®, Reyataz®, Sustiva®, Telzir®, Viracept®.
2. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
3. Pratt CM, Mason J, Russell T. Cardiovascular safety of fexofenadine HCL. Am J Cardiol 1999; 84: 278-9. http://www.amedeo.com/lit.php?id=10444240.
4. Abernethy DR, Barbey JT. Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: Both antihistamines are associated with QT-prolongation. Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 96-103. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11240972.

Antikonvulsiva

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Carbamazepin, Phenytoin, Primidon	Theoretisch: PIs ↓ Carbamazepin ↑, Phenytoin ↑, Primidon ↑ [1-5]	**Vermeiden**: Carbamazepin, Phenytoin, Primidon. Theoretische Alternative: Gabapentin, Valproinsäure (evtl. LPV/r ↑ [4]), Lamotrigin (↓ unter LPV/r [5]).
Lamotrigin	LPV/r: Lamotrigin Cmin 56 % ↓ TPV/r, NFV: Lamotrigin ↓	LPV/r: Evtl. Lamotrigin-Dosis um 200 % erhöhen [5].
Phenytoin	NFV: Phenyotin ↓	TDM der Antikonvulsiva [1,6].
NNRTIs		
Carbamazepin, Phenytoin, Primidon	Theoretisch: EFV ↓, NVP ↓ Antikonvulsiva ↓ [1]	**Vermeiden** oder TDM. Theoretische Alternative: Gabapentin, Valproinsäure, Lamotrigin.
NRTIs		
Fosphenytoin, Phenytoin, Valproinsäure	AZT-Clearance ↓ 30 % Phenytoin ↑↓, AZT ↑ 79 % [3]	TDM von Phenytoin. AZT-NW beobachten.

Literatur

1. Fachinformationen: Agenerase®, Crixivan®, Kaletra®, Reyataz®, Sustiva®, Telzir®, Viracept®.
2. Hugen PWH, Burger DM, Brinkmann K, et al. Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral failure. Ann Pharmacother 2000; 34: 465-70. http://www.amedeo.com/lit.php?id=10772431.
3. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2004. http://www.gsm.com.
4. DICenzo R, Petersen D, Cruttenden K, et al. Effect of Valproic Acid Coadministration on Plasma Efavirenz and Lopinavir Concentrations in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2004; 48: 4328-31. http://www.amedeo.com/lit.php?id=15504860.
5. van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede H, et al. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects Clin Pharmacol Ther. 2006;80:159-68 http://www.amedeo.com/lit.php?id=15748098.
6. Schippers EF, Eugen PW, den Hartigh J, et al. No drug drug interaction between nelfinavir and indinavir mefloquine in HIV-1 infected patients. AIDS 2000; 14: 2794-5. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11125902.

Antimykotika

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Itraconazol Ketoconazol [1-5,7,8]	Theoretisch: PI ↑, Ketoconazol u. Itraconazol ↑	PI-, Azol-NW beobachten. ATV/r, DRV/r, LPV/r, TPV/r: Ketoconazol u. Itraconazol Dosen < 200 mg. Theoretische Alternative: Fluconazol (Ausnahme: TPV/r). NFV, SQV: Keine Dosisanpassung.
Voriconazol	RTV 100 BID + Voriconazol: Voriconazol ↓ 39 % TPV/r [1,8]: Voriconazol ↑↓	**Vermeiden,** da keine Daten, außer für RTV.
Fluconazol	TPV ↑ 56 % [1,8], übrige PIs: Keine Interaktionen	TPV/r: **Vorsicht.** Fluconazol-Dosen nicht > 200 mg.

Caspofungin [2,6]	NFV: Caspofungin-Standarddosis 50 mg evtl. auf 70 mg QD erhöhen	
NNRTIs		
Itraconazol Ketoconazol [10]	Theoretisch: EFV ↑, Ketoconazol u. Itraconazol ↓ NVP ↑ 28 %, Ketoconazol ↓ 63 %	Theoretische Alternative: Fluconazol [2].
Fluconazol [3]	NVP ↑ 100 %, Transaminasen um 500 % ↑ bei 25 % der Patienten.	TDM von NVP.
Voriconazol	EFV: Voriconazol 77 % ↓, EFV ↑ 44 % [1,9]	NNRTIs: **Vermeiden.** NVP: Keine Daten.
NRTIs		
Fluconazol	AZT ↑ 74 % [4]	AZT-NW beobachten.
Amphotericin B [2]	TDF: Evtl. additiv nephrotoxisch	**Vermeiden,** v. a. bei vorgeschädigter Niere.

Literatur

1. Fachinformationen: Aptivus®, Fortovase®, Kaletra®, Prezista®, Sustiva®, Telzir®.
2. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
3. O´Mara E, Randall D, Uderman H, et al. Steady-state pharmacokinetics interaction study between BMS-232632 and ketoconazole in healthy subjects. Abstract 1646, 40th ICAAC 2000, Toronto.
4. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
5. Michalets E: Update: Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interaction. Ann Pharmacother 1998; 18: 84-112. http://www.amedeo.com/lit.php?id=9469685.
6. Kerr B, Yuen G, Daniels R, et al. Strategic approach to nelfinavir mesylate (NFV) drug interactions involving CYP3A metabolism. 4th National CROI 1997, Washington.
7. Cardiello P, Samor T, Burger D, et al. Pharmacokinetics of lower doses of saquinavir soft gel caps (800 and 1200 mg BID) boosted with itracaconazol in HIV+ patients. Antivir Ther 2003; 8: 245-9. http://www.amedeo.com/lit.php?id=12924542.
8. van Heeswijk RP, Sabo J, MacGregor TR, et al. The effect of tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID on the pharmacokinetics of fluconazole in healthy volunteers. Abstract 20, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
9. Fachinformation: Vfend®, Firma Pfizer.
10. Lamson M, Robinson P, Gigliotti M, et al. The pharmacokinetic interactions of nevirapine and ketoconazol. Abstract 12218, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva.

Ergotamine bzw. Ergotaminderivate

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Ergotamine	Theoretisch: Ergotamine ↑ [1] Lebensbedrohlicher Ergotismus ↑	**Vermeiden.** Theoretische Alternative: Triptane.

Literatur

1. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.

Heilpflanzen, Vitamine u. Nahrung

Über Interaktionen von Heilpflanzen mit der ART gibt es nur wenige Studien, so dass manche Empfehlungen auf theoretischen Überlegungen basieren. Die wichtigsten Interaktionen sind diejenigen, die mit der antiretroviralen Therapie interferieren. Heilpflanzen mit ihren Interaktionen und Gefahrenpotential werden ausführlich auf der Webseite www.hiv-wechselwirkungen.de beschrieben.

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs/NNRTIs		
Grapefruitsaft [1]	IDV: 26 % ↓, APV ↓, SQV ↑	PIs/NNRTIs: **Vermeiden** [1].
Vitamin C (1 g)	IDV 800 TID: Cmin IDV 32 % ↓ (nicht signifikant) [2]	Nicht mehr als 1 g Vitamin C über einen längeren Zeitraum.
Knoblauchkapseln: Allicin 300 mg QD	SQV 1200 TID: SQV ↓ 51 % [3]	PIs/NNRTIs: **Vermeiden.**
Ginseng	Theoretisch: PIs ↓ [4]	PIs/NNRTIs: **Vermeiden.**
Johanniskraut	Theoretisch: PIs ↓	PIs/NNRTIs: **Vermeiden.**

Literatur

1. Effects of grapefruit juice on pharmacokinetic exposure to indinavir in HIV-positive subjects. Shelton MJ, Wynn HE, Hewitt RG, DiFrancesco R. J Clin Pharmacol, 2001;41:435-442. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11304900.
2. Slain D, Amsden JR, Khakoo RA, et al. Effect of high-dose vitamin C on the steady-state pharmacokinetics of the protease inhibitor indinavir in healthy volunteers. Abstract A-1610, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
3. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. Clin Infec Dis 2002; 34:234-5. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11740713.
4. Henderson GL, Harkey MR, Gershwin ME, et al.: Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 Enzyme catalytic activity. Life Sci. 1999;65(15): PL209-14. http://www.amedeo.com/lit.php?id=10574228.

Herz-/Kreislaufmedikamente

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Calcium-Antagonisten [1-3]	Theoretisch: Ca-Antagonisten ↑ TPV/r: Vorhersage schwierig [1]	**Vermeiden** oder Dosis der Ca-Antagonisten reduzieren.
Diltiazem	ATV: Diltiazem ↑ 200 %	Diltiazem um 50 % reduzieren.
Bosentan	Theoretisch: PIs ↓	**Vermeiden** oder TDM [4,5]. Evtl. Alternative: Sildenafil (siehe PDE).
Antiarrhythmika [1-3]	Theoretisch: Antiarrhythmika ↑ TPV/r: Potential für schwere, lebensbedrohliche Arrhythmien	**Vermeiden,** ggf. Antiarrhythmika niedriger dosieren und engmaschig überwachen.
NNRTIs		
Ca-Antagonisten [2]	Theoretisch: Ca-Antagonisten ↓ ↑	Siehe oben.
Bosentan	Theoretisch: NNRTIs ↓	Siehe oben.
Antiarrhythmika	Theoretisch: Antiarrhythmika ↓ ↑	**Vermeiden** oder ggf. Antiarrhythmika auftitrieren.

Literatur

1. Fachinformationen: Aptivus®, Crixivan®, Fortovase®, Kaletra®, Prezista®, Telzir®.
2. Rossi DR, Rathbun C, Slater LD. Symptomatic ortostasis with extended-release nifedipine and protease inhibitors. Ann Pharmacother 2002; 22: 1312-6. http://www.amedeo.com/lit.php?id=12389881.
3. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
4. Ghofrani HA, Olschewski H, Seeger W, et al. Sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension and commencing right-heart failure. Pneumologie 2002; 56: 665-72. http://amedeo.com/lit.php?id=12442206.
5. Nandwani R, Gourlay Y. Possible Interaction between sildenafil and HIV combination therapy. Lancet 1999; 353: 840. http://www.amedeo.com/lit.php?id=10459981.

Hypnotika

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Barbexaclon, Phenobarbital	Theoretisch: PIs ↓	**Vermeiden** oder TDM.
Benzodiazepine (u. a. Alprazolam, Diazepam, Fluraze - pam, Midazolam, Triazolam)	Theoretisch: Benzodiazepine ↑ Verlängerte Sedierung, Desorientierung [1-4]	**Vermeiden**: Alprazolam, Midazolam, Triazolam. Theoretische Alternative: Oxazepam, Lorazepam, Temazepam.
NNRTIs		
Barbexaclon, Phenobarbital	Theoretisch: EFV ↓, NVP ↓, Benzodiazepine ↓	Siehe oben.
Benzodiazepine [1,5] (siehe oben)	Theoretisch: Benzodiazepine ↓	Siehe oben.

Literatur

1. Fachinformationen: Agenerase®, Aptivus®, Crixivan®, Fortovase®, Prezista®, Sustiva®, Telzir®, Viracept®.
2. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
3. Agarwala S, Russo R, Mummanemi V, et al. Steady-state pharmacokinetic interaction study of atazanavir with ritonavir in healthy subjects. Abstract H1716, 42nd ICAAC 2002, San Diego.
4. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
5. Michalets E: Update: Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interaction. Ann Pharmacother 1998; 18: 84-112. http://www.amedeo.com/lit.php?id=9469685.

Immunsuppressiva

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus	Theoretisch: Immunsuppressiva ↑ [1,2]	Dosisanpassung der Immunsuppressiva mit TDM.
Tacrolimus [1,2,4,5]	LPV/r: Tacrolimus ↑ 2000 %	Siehe oben.
	NFV: Tacrolimus 16-mal niedriger als bei HIV-negativer Kontrollgruppe [2,6]	Siehe oben.
Cyclosporin	SQV: Cyclosporin 300 % ↑ [2,3]	Siehe oben.
NNRTIs		
Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus [7]	EFV: Evtl. Immunsuppressiva ↑ NVP: Evtl. Immunsuppressiva ↓	Siehe oben.
NRTIs		
Cyclosporin, Tacrolimus	Keine Daten, evtl. additiv nephrotoxisch	**Vermeiden,** v. a. bei vorgeschädigter Niere.

Literatur

1. Fachinformationen: Kaletra®, Prezista®.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
3. Brinkmann K, Huysmans F, Burger DM. Pharmacokinetic interaction between Saquinavir and Cyclosporine. Ann Intern Med 1998; 129: 914-5. http://www.amedeo.com/lit.php?id=9867740.
4. Jain AB, Venkataramanan R, Eghtesad B, et al. Effect of co-administered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. Liver Transpl 2003, 9: 954-60. http://amedeo.com/lit.php?id=12942457.
5. Faivre L, T. H., Vincent I, Abbara C, et al (2005). Potent drug interactions between tacrolimus and lopinavir/ritonavir therapy in HIV-infected liver transplant recipients. Abstract 26, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.

6. Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. Liver Transpl. 2002, 8: 841-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12200788.

7. Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, et al. Probable interaction between efavirenz and cylosporine. AIDS 2002, 16: 505-6.

Methadon

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Methadon [2,5-8]	ATV, SQV: Keine Interaktionen IDV: Keine Daten FPV: R-Methadon ↓ 13 % Historischer Vergleich mit früherer Studie: APV ↓ 30 % [1] LPV/r: Methadon ↓ 36 % [3] NFV: Methadon ↓ 47 % [1,4] TPV/r: Methadon ↓ 50 % [13] DRV/r: R-Methadon ↓ 16 %, S-Methadon ↓ 24 % ¼ Pat. Entzugserscheinungen [14]	TDM von APV. Dosis beider Substanzen ggf. anpassen. LPV/r, NFV, TPV/r, DRV/r: Auf Entzugssymptome achten. Ggf. Dosisanpassung von Methadon.
NNRTIs		
Methadon [1,9,10]	EFV: Methadon ↓ 60 % [3] NVP: Methadon ↓ , nach 4 - 10 Tagen Entzugserscheinungen	Erhöhung der Methadon-Dosis. Reduktion bei EFV-Stop! Erhöhung der Methadon-Dosis in 10 mg-Schritten.
NRTIs		
Methadon	AZT ↑ 41 % [3] DDI ↓ 41 % [11] TDF: Keine Interaktion [12]	AZT-NW beobachten. Klinische Signifikanz unklar.

Literatur

1. Fachinformationen: Agenerase®, Viracept®, Viramune®.

2. Friedland G, Andrews L, Schreibman T et al. Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmcokinetics of methadone in patients chronically treated for opiate addiction. AIDS 2005; 19:1635-41. http://amedeo.com/lit.php?id=16184033.

3. Antoniou T, Lin-in Tseng. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. Annals Pharmacother 2002; 36: 1598-613. http://www.amedeo.com/lit.php?id=12243611.

4. Smith PF, Booker BM, Difrancesco R, et al. Effect of methadone or LAAM on the Pharmacokinetics of nelfinavir & M8. Abstract A-491, 41st ICAAC 2001, Chicago.

5. Geletko SM, Erickson AD. Decreased methadone effect after ritonavir initiation. Ann Pharmacother 2000; 20: 93-4. http://www.amedeo.com/lit.php?id=10641980.

6. Shelton M, Cloen D, Berenson C, et al. The effects of once daily saquinavir/mini-dose ritonavir on the pharmacokinetics of methadone isomers. J Clin Pharmacol 2004; 44: 293-304. http://www.amedeo.com/lit.php?id=14973306.

7. Shelton MJ, Cloen D, Berenson C, et al. Pharmacokinetics of once daily saquinavir/ritonavir: effects on unbound methadone and alpha1-acid glycoprotein. Abstract A492, 41st ICAAC 2001, Chicago.

8. Gerber JG, Rosenkranz S, Segal Y. Effect of ritonavir/saquinavir on stereoselective pharmacokinetics of methadone: results of AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 401. J Acquir Immune Defic Syndr. 2001; 27: 153-60. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11404537.

9. Altice FL, Friedland GH, Cooney E. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. AIDS 1999; 13: 957-62. http://www.amedeo.com/lit.php?id=10371177.

10. Clarke S, Mulcahy F, Back D, et al. Managing methadone and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: guidelines for clinical practise. Abstract 88, 7th CROI 2000, San Francisco.

11. Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF, t al. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. JAIDS 2000; 24: 241-8. http://www.amedeo.com/lit.php?id=10969348.

12. Smith P, Kearney B, Cloen D. Tenofovir DF does not affect the pharmacokinetics or pharmacodynamics of methadone. Abstract 869, 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2003, Paris.

13. Sabo JP. Stereoselective pharmacokinetic of Metadone after coadministration after coadministration steady-state Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg bid in healthy volunteers. Abstract 42, 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2006, Lissabon.

14. Sekar V., et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir, a new protease inhibitor, and methadone. 8th Inter Congress on Drug Ther in HIV Inf 2006, Glasgow.

Neuroleptika

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
U. a. Bromperidol, Chlorprothixen, Flupendixol, Haloperidol, Pimozid, Risperidol, Sertindol	Theoretisch: Neuroleptika ↑ [1-4] TPV, DRV: Potential für schwere NW wie kardiale Arrhythmien	**Vermeiden:** Pimozid. Übrige: NW beobachten. Zu bevorzugen: Atypische Neuroleptika (weniger anticholinerg).
NNRTIs		
Neuroleptika (siehe oben)	1. Theoretisch: Neuroleptika ↓ ↑ 2. Clozapin (aktiver Metabolit ↑) 3. Pimozid: QT-Verlängerung [1,2]	Siehe oben.

Literatur

1. Fachinformationen: Aptivus®, Crixivan®, Fortovase®, Prezista®, Sustiva®, Telzir®.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
3. Tseng AL, Foisy MM. Significant Interactions with New Antiretrovirals and Psychotropic Drugs. Ann Pharmacother 1999; 33: 461-73. http://www.amedeo.com/lit.php?id=10332538.
4. Pratt CM, Mason J, Russell T. Cardiovascular safety of fexofenadine HCL. Am J Cardiol 1999; 84: 278-9. http://www.amedeo.com/lit.php?id=10335761.

Orale Kontrazeptiva

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Ethinylestradiol (EE), Norethindron (NE)	LPV/r: EE ↓ 42 %, NE ↓ 17 % [1,2] NFV: EE ↓ 47 % , NE ↓ 18 % [1] TPV/r: EE ↓ 50 % [1] DRV: EE ↓, NE ↓ [1] ATV: EE ↑ 48 % NE ↑ 110 % RTV: EE ↓ [2] FPV/r: EE ↑ 32 %, NE ↑ 18 % APV ↓ 22 % (Cmin 20 % ↓) [1] IDV: EE ↑ 24 %, NE ↑ 26 % [2] SQV: Kein Effekt der Hormone auf SQV-Spiegel (Einzeldosis SQV) [3]	Keine hormonelle Kontrazeption. Zusätzliche Verhütungsmethoden! TPV/r: **Vermeiden.** Hormonelle NW beachten, ggf. niedriger dosieren. FPV/r: **Vermeiden**, da APV-Spiegel absinken können. Keine Dosisanpassung. Zu wenige Daten. Zusätzliche Verhütungsmethoden.
NNRTIs		
Ethinylestradiol, Norethindron	EFV: EE ↑ 37 % [1] NVP: EE ↓ 29 %, NE ↓ 18 % [4]	Zusätzliche Verhütungsmethoden.
NRTIs		
TDF	Keine Interaktion [5]	

Literatur

1. Fachinformationen: Agenerase®, Aptivus®, Kaletra®, Prezista®, Sustiva®, Viracept®.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
3. Frohlich M, Burhenne J, Martin-Facklam M, et al. Oral contraception does not alter single dose saquinavir pharmacokinetics in women. Br J Clin Pharmacol 2004; 57: 244-52. http://www.amedeo.com/lit.php?id=14998420.
4. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. Journal of the Acquired Immune Deficiency Syndrome 2002; 29: 471-7. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11981363.
5. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Tenofovir DF and oral contraceptives: Lack of a pharmacokinetic drug interaction. Abstract A-1618, 43rd ICAAC 2003, Chicago. http://www.thebody.com/confs/icaac2003/pdfs/A-1618_poster.pdf.

Phosphodiesterase Hemmer (PPH)

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Sildenafil [1-5,7]	Sildenafil (Einzeldosis 100 mg) + RTV 500BID: Sildenafil ↑ 1000 % IDV: Sildenafil (25 mg) ↑ 304 %	Sildenafil 25 mg alle 48h. IDV: Sildenafil 12,5 mg alle 48h [2,6].
Tadalafil	TPV/r, DRV/r: Tadalafil ↑ [1]	Tadalafil 10 mg alle 72h.
Vardenafil	TPV/r, DRV/r: Vardenafil ↑ [1] IDV: Vardenafil ↑ 1600 %, IDV ↓ 30 % [2]	Vardenafil 2,5 mg alle 72h.
NNRTIs		
Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil	Theoretisch: PPH-Hemmer ↓ ↑	Niedrigste Startdosis. Dosis individuell anpassen.

Literatur

1. Fachinformationen: Aptivus®, Fortovase®, Kaletra®, Prezista®.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
3. Nandwani R, Gourlay Y. Possible Interaction between sildenafil and HIV combination therapy. Lancet 1999; 353: 840. http://www.amedeo.com/lit.php?id=10459981.
4. Schippers EF, Eugen PW, den Hartigh J, et al. No drug drug interaction between nelfinavir and indinavir mefloquine in HIV-1 infected patients. AIDS 2000; 14: 2794-5. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11125902.
5. Bratt G, Stahle L. Sildenafil does not alter nelfinavir pharmacokinetics. Therapeutic Drug Monitoring 2003; 25: 240-2. http://www.amedeo.com/lit.php?id=12657921.
6. Merry C, Barry MG, Ryan M, et al. Interaction of sildefanil and indinavir when co-administered to HIV-positive patients. AIDS 1999; 13: 101-7. http://www.amedeo.com/lit.php?id=10546851.
7. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, et al. Pharmacokinetic interactions between sildefanil and saquinavir/ritonavir. Br J Clin Pharmacol 2000; 50: 99-107. http://www.amedeo.com/lit.php?id=9161669.

Säureblocker

Protonenpumpenhemmer (PPIs), H2-Blocker, Antacida

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Säureblocker (PPIs, H2-Blocker, Antazida)	Theoretisch: ATV ↓ [3], NLF ↓ [13], IDV ↓ [1], TPV/r ↓ [1] (PIs benötigt sauren pH-Wert) Keine Interaktionen: LPV/r Tabletten [9], FPV [6], DRV [5]	**Vermeiden:** PPIs. **Vermeiden**: H2-Blocker oder möglichst 10h Abstand, TDM. Antazida: 2h Abstand.
Antazida	Theoretisch: ATV ↓, IDV ↓ [1], TPV/r ↓ 25 - 29 % [11]	ATV, IDV, TPV/r: Antazida 2h vor oder nach PI-Einnahme.
PPIs: Omeprazol 40 mg	ATV ↓ 76 % (Cmin 78 % ↓) [3] NLF ↓ (Cmin ↓), aktiver Metabolit ↓ (Cmin ↓) [13] IDV ↓ [8] SQV ↑ 82 % [12]	ATV, NLF: **Vermeiden.** IDV: TDM. Auf SQV-NW achten.
H2-Blocker: Cimetidin 400 BID	Theoretisch: Cimetidin ↑ SQV 1200 TID vs. SQV 1200 BID: SQV ↑ 120 % (Cmax ↑ 179 %) [10]	PIs: **Vermeiden.** Theoretische Alternative: Ranitidin, Famotidin.

Ranitidin Famotidin	FPV/r: APV ↓ 18 - 30 % [1,7] 1. ATV 400 QD: ATV ↓ 40 - 50 % 2. ATV/r 300/100 QD: ATV-Spiegel wie ATV/TDF QD 3. ATV/r 400/100 QD: ATV-Spiegel wie ATV/r 300/100 QD [4]	Interaktion unwahrscheinlich. ATV/r: H2-Blocker mindestens 10h Abstand und nur mit geboostertem ATV.
Cisaprid	Risiko einer QT-Prolongation ↑ [1]	**Vermeiden.**
NNRTIs		
Cimetidin [2]	Theoretisch: EFV, NVP ↑	Theor. Alternative: Ranitidin.

Literatur

1. Fachinformationen: Aptivus®, Crixivan®, Prezista®, Telzir®.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
3. Roter Hand Brief der Firma Bristol Myers-Squibb, Dezember 2004.
4. Agarwala S, Child M, Wang Y et al. Pharmacokinetic effect of famotidine on atazanavir with and without ritonavir in healthy subjects. Abstract 11, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
5. Sekar VJ, Hoetelmans R, De Marez T, et al. Pharmakokinetics of TMC-114: Effect of Omeprazole and Ranitidin. Poster 2.10, 6th Inter Worksh on Clin Pharmacol of HIV-Ther 2005, Quebec.
6. Shelton MJ, Wire MB, Lou Y, et al. Co-administration of esomeprazole (ESO) with fosamprenavir (FPV) has no impact on steady-state plasma amprenavir (APV) pharmacokinetics (APV10031). Abstract 24, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
7. Ford SL, Wire MB, Lou Y, et al. The effect of antacids and ranitidine on the pharmacokinetic of GW433908 (APV10007). Abstract A-1606, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
8. Burger DM, Hugen PW, Kroon FP, et al. Pharmacokinetic interaction between the proton pump inhibitor omeprazole and the HIV protease inhibitor indinavir. AIDS 1998; 12: 2080-2. http://www.amedeo.com/lit.php?id=9814882.
9. Klein C, Chiu YL, Cai Y et al. Lack of effect of acid reducing agents on the pharmacokinetics of lopinavir tablet. Abstract 578,13th CROI 2006, Denver.
10. Boffito M, Trentini, Raiteri R, et al. Pharmacokinetics of saquinavir co-administered with cimetidine. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 1081-4. http://www.amedeo.com/lit.php?id=12461038.
11. van Heeswijk RP, Sabo J, Cooper C, et al. The pharmacokinetic interactions between tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID and atorvastatin, antacid, and CYP3A4 in healthy adult volunteers. Abstract 5.2, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
12. Winson A, Back D, Flechter C. Effect of omeprazol on the pharmacokinetic of saquinavir 500 mg formulation in healthy male and female volunteers. Abstract LBPE 4.3/16.10th EACS 2005, Dublin.
13. Fang A, et al. Omeprazole significantly decreases Nelfinavir Systemic exposure in healthy subjects. Abstract A-384. 46th ICCAC 2006, San Francisco.

Statine (Lipidsenker)

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Lovastatin, Simvastatin	Theoretisch: Statine ↑ [3,6-8] NFV: Simvastatin (20 mg) ↑ 506 % [1,9] SQV/r 400/400 BID [10]: Simvastatin (40 mg) ↑ 3059 %	**Vermeiden:** Simvastatin, Lovastatin [2]. Myopathie, Rhabdomyolyse-Risiko ↑. Theor. Alternative: Pravastatin (mit DRV/r: niedrige Startdosis), Fluvastatin.

Atorvastatin	PIs + Atorvastatin 10 mg: FPV/r: Atorvastatin ↑ 230 % [5] FPV: Atorvastatin ↑ 253 % [5] NFV: Atorvastatin ↑ 74 % [1,9] TPV/r: Atorvastatin ↑ 936 % [1,11] DRV/r: Atorvastatin ↓ 15 % im Vergleich zu Atorvastatin 40 mg allein [12]. SQV/r 400/400 BID: Atorvastatin (40 mg) ↑ 450 % [10] LPV/r: Atorvastatin (20 mg) ↑ 590 %	Niedrige Startdosis: Atorvastatin 10 mg [2]. Theoretische Alternative: Pravastatin (insbes. für TPV/r) (mit DRV/r: niedrige Startdosis), Fluvastatin. .
Pravastatin	LPV/r: Pravastatin (20 mg) ↑ 30 % SQV/r 400/400 BID: Pravastatin (40 mg) ↓ 35 % [10] DRV/r: Pravastatin ↑	DRV/r: niedrige Pravastatin Startdosis.
NNRTIs		
Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin	EFV: ↓ 40 - 58 % [3,7,13] NVP: Theoretisch ↓ [4,14,15]	Theoretische Alternative: Fluvastatin, Pravastatin.

Literatur

1. Fachinformationen: Aptivus®, Crixivan®, Fortovase®, Viracept®.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. http://www.gsm.com.
3. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz S. Pharmacokinetic interaction between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. AIDS 2002; 16: 569-77. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11873000.
4. Tseng A. http://www.tthhivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
5. Wire MB, Baker KL, Moore KHP, et al. The pharmacokinetic interaction of GW 433908 with atorvastatin and 908/ritonavir with atorvastatin (APV 10013). Abstract A1622, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
6. Carr RA, Andre AK, Bertz RJ, et al. Concomitant administration of ABT-378/ritonavir results in a clinically important pharmacokinetic interaction with atorvastatin but not pravastatin. Abstract 1644, 40th ICAAC 2000, Toronto.
7. Doser N, Kubli S, Telenti A et al. Efficacy and safety of fluvastatin in hyperlipidemic protease inhibitor-treated HIV-infected patients. AIDS 2002; 16: 1982-3. http://www.amedeo.com/lit.php?id=12351967.
8. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy. Recommendations of the adult ACTG Cardiovascular Disease Focus Group. Clin Infec Dis 2000; 31: 1216-24. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11073755.
9. Hsyu PH,Smith MD, Lillibridge JH, et al. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3445-50. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11709322.
10. Fichtenbaum C, Gerber J, Rosenkranz S, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and selected HMG-CoA reductase inhibitors. Abstract LB6, 7th CROI 2000, San Francisco.
11. van Heeswijk RP, Sabo J, Cooper C, et al. The pharmacokinetic interactions between tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID and atorvastatin, antacid, and CYP3A4 in healthy adult volunteers. Abstract 5.2, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
12. Hoetelmans R, Lasure A, Koester A, et al. The effect of TM-C114, a potent next generation HIV protease inhibitor with low-dose Ritonavir on Atorvastatin. Pharmakokinetics. Abstract H-885, 44th ICAAC 2004, Washington.
13. Gerber JG, Fichtenbaum CJ, Rosenkranz S, et al. Efavirenz is a significant inducer of simvastatin and atorvastatin metabolism: results of ACTG A5108 study. Abstract 603, 11th CROI 2004, San Francisco.
14. Robinson P, Gigliotti M, Lamson M, et al. Effect of the reverse transcriptase inhibitor nevirapine, on the steady-state pharmacokinetics of clarithromycin in HIV positive patients. Abstract 374, 6th CROI 1999, Chicago.
15. Lamson M, Robinson P, Gigliotti M, et al. The pharmacokinetic interactions of nevirapine and ketoconazole. Abstract 12218, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva.

Tuberkulostatika

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Rifampicin	APV ↓ 82 % (Cmin 92 % ↓) [2] IDV ↓ 89 % [1]	**Vermeiden.**
	LPV/r ↓ 75 % (Cmin 99 % ↓) [1,2] NFV ↓ 82 % [2] SQV/r: 11 Patienten: Anzeichen von Leberzellschäden [2,3] Theoretisch: TPV ↓ [2], DRV ↓ [1]	NW: z. B. erhöhte Transaminasen, Übelkeit, Schwindel, Hautbrennen, Hautrötung, geschwollene Wangen, Hitzegefühl.
Rifabutin	Studien mit ungeboosterten PIs: ATV: Rifabutin ↑ 200 % [2] FPV: Rifabutin ↑ 200 % [2] IDV: Rifabutin ↑ 173 %, IDV ↓ 33 % SQV: Rifabutin ↑, SQV ↓ 40 % [2,3] DRV: Rifabutin ↑, DRV ↓ [1] Studien mit geboosterten PIs: LPV/r: Rifabutin ↑ 303 %, kein Effekt auf LPV/r [1,2] TPV/r: Rifabutin ↑ 300 % [4]	PI/r Standarddosis + Rifabutin 150 mg 3x/Woche: **Vorsicht:** Bei ungeboosterten PIs können die PI-Spiegel sinken. Bei NW sollte die Rifabutin-Dosis reduziert werden, da Rifabutin-Spiegel mit PIs ansteigen.
	NFV 750 TID + Rifabutin 300 QD: Rifabutin ↑ 207 %, NFV ↓ 32 % [2]	Ausnahme: NFV 1000 TID o. 1250 BID + Rifabutin: 150 mg QD.
NNRTIs		
Rifampicin	EFV ↓ 26 % [1,2,5,6]	EFV: **Möglich.** EFV 800 QD; Patienten mit < 60 kg: EFV 600 QD, TDM.
	NVP: Cmin 68 % ↓ [2,7,8]	NVP: **Vermeiden.**
Rifabutin	EFV: Rifabutin ↓ 38 % [1]	EFV: Rifabutin: 450 QD oder 600 2 - 3 x/Woche.
	NVP: Keine Interaktion [2]	NVP: Keine Dosisanpassung.

Literatur

1. Fachinformationen: Crixivan®, Kaletra®, Prezista®, Sustiva®.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to Readers: Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. MMWR 2004; 53:37. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11795500.
3. Roter Hand Brief Saquinavir, Firma Hoffmann-La Roche.
4. van Heeswijk RP, Sabo J, MacGregor TR, et al. The pharmacokinetic interaction between single-dose rifabutin and steady-state tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID in healthy volunteers. Abstract A-456, 44th ICAAC 2004, Washington.
5. Sheehan NL, Richter C, Koopmans P et al. Efavirenz is not associated with subtherapeutic EFV concentrations when given concomitantly with rifampin. Abstract 28. 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
6. Almond L, Gibbons S, Davies G et al. A retrospective survey of the Liverpool TDM service: Factors influencing Efavirenz concentrations in patients taking Rifampicin. Abstract 19, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
7. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. JAIDS 2001; 28: 450-3. http://www.amedeo.com/lit.php?id=11744833.
8. Oliva J, Moreno S, Sanz J, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis [letter]. AIDS 2003; 17: 637-8. http://www.amedeo.com/lit.php?id=12598789.

Virustatika

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
Aciclovir	AZT: Vermehrte Lethargie [2]	
	TDF: Evtl. additiv nephrotoxisch	TDF: Kreatininkontrolle [1].
Cidofovir [1]	AZT: Hämatotoxizität ↑ [3]	AZT: siehe Probenecid.
	TDF: Evtl. additiv nephrotoxisch	TDF: Kreatininkontrolle.
Foscarnet	AZT: Risiko einer Anämie ↑ [4] (weniger als bei Ganciclovir)	AZT: **Möglichst vermeiden.**
	TDF: Evtl. additiv nephrotoxisch	TDF: Kreatininkontrolle [1].
Ganciclovir, Valganciclovir	AZT: Hämatotoxizität ↑ [5,6]	AZT: **Möglichst vermeiden.** Alternativen: Foscarnet + AZT, Ganciclovir + DDI.
	DDI: Risiko Laktatazidose, Pankreatitis ↑ GCV i. v.: DDI ↑ 70 % [6,12,13]	DDI: Engmaschige Kontrollen von Amylase, Lipase u. Laktat.
	TDF: Evtl. additiv nephrotoxisch	TDF: Kreatininkontrolle [1].
Interferone	AZT: Hämatotoxizität ↑ [7]	Evtl. AZT reduzieren.
Ribavirin	AZT: In vitro AZT-Antagonismus; in vivo Fallstudien: steigende Viruslast, erhöhtes Risiko mitochondrialer Toxizitäten [8].	AZT: **Vermeiden.**
	D4T : In vitro Antagonismus; in vivo Risiko für Laktatazidose und Hämatotoxizität ↑ [9-11]	D4T: **Vermeiden.** Engmaschige Kontrollen von Amylase, Lipase u. Laktat.
	DDI: In vitro: DDI + Ribavirin: Aktiver Metabolit ↑ Laktatazidose, Pankreatitis ↑↑ [1]	DDI: **Vermeiden!** DDI und Ribavirin NIE zusammen geben.
	TDF: Keine Interaktion [14]	

Literatur

1. Fachinformationen: Videx®, Viread®.
2. Cooper DA, Pehrson PO, Pedersen C, et al. The efficacy and safety of zidovudine alone or as co-therapy with acyclovir for the treatment of AIDS and AIDS-related complex: a double-blind randomized trial. AIDS 1993; 7: 197-207. http://www.amedeo.com/lit.php?id=8096703.
3. Bach MC. Possible drug interaction during therapy with azidothymidine and acyclovir for AIDS. N Engl J Med 1987; 317: 547. http://www.amedeo.com/lit.php?id=3468354.
4. Fachinformation Foscavir®, Firma Astra Zeneca.
5. Hochster H, Dieterich D, Bozzette S, et al. Toxicity of combined ganciclovir and zidovudine for cytomegalovirus disease associated with AIDS. Ann Intern Med 1990; 113: 111-7. http://www.amedeo.com/lit.php?id=2163228.
6. Cimoch PJ, Lavelle J, Pollard R, et al. Pharmacokinetics of oral ganciclovir alone and in combination with zidovudine, didanosine and probenecid in HIV-infected subjects. JAIDS 1998; 17: 227-34. http://www.amedeo.com/lit.php?id=9495222.
7. Ruedy J, Schlechter M, Montaner JS. Zidovudine for early HIV-infection: who, when, and how? Ann Intern Med 1990; 112: 721-3. http://www.amedeo.com/lit.php?id=1970465.
8. Sim SM, Higgard PG, Sales SD, et al. Effect of ribavirin on zidovudine efficacy and toxicity in vitro: a concentration-dependent interaction. AIDS Res Hum Retr 1998; 14: 1661-7. http://www.amedeo.com/lit.php?id=9870320.
9. Landau A, Batisse D, Piketty C, et al. Lack of interference between ribavirin und nucleoside analogues in HIV/HCV co-infected individuals undergoing concomitant antiretroviral and anti-HCV combination therapy. AIDS 2000; 14: 1857-8. http://www.amedeo.com/lit.php?id=10985327.
10. Hittinger G. Mitochondrial toxicity in HIV/HCV co-infected patients treated with ribavirin, interferon alpha and antiretroviral therapy. Abstract TuPeB4516, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
11. Smith DM, Puoti M, Sulkowski, et al. Symptomatic hyperlactatemia during a large Hepatitis C treatment trial in HIV/HCV co-infected participants on stable antiretroviral therapy. Abstract MoOrB1059, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
12. Jung D, Griffy K, Dorr A, et al. Effect of high dose oral ganciclovir on didansosine disposition in HIV-positive patients. J Clin Pharmacol 1998; 38: 1057-62. http://www.amedeo.com/lit.php?id=9824788.
13. Frascino RJ, Gaines Griffy K, Jung D, et al. Multiple dose crossover study of IV ganciclovir induction dose (5mg/kg IV pro 12h) and didanosine (200 mg pro 12h) in HIV-infected persons. Abstract 27, 3th CROI 1995, San Francisco.
14. Kearney B, Benhamou Y, Flaherty J, et al. Lack of systemic or renal drug interactions of tenofovir DF with ribavirin or adefovir dipivoxil. Abstract 69, 15th Int AIDS Conf 2004, Bangkok.

Stichwortverzeichnis

3

3TC 99, 103, 192, 197, 567, 673
Interaktionen 730
Nebenwirkungen 274
PEP 669

A

Abacavir 99, 101, 197, 674
Interaktionen 730
Nebenwirkungen 276
Primärtherapie 187
Therapieumstellung 215
ABC ..... Siehe Abacavir
Resistenzmutationen 327
ABVD 472
ACH-126,443 ..... Siehe Elvucitabine
Aciclovir 675
Herpes simplex 409
Herpes zoster 411
Adefovir 132
Adhärenz 258
AG 001859 137
AG1549 136
AG1776 137
Agenerase ..... Siehe Amprenavir
AIDP 629
AIDS 27, 34, 36
AIN . Siehe Neoplasie, anal intraepithelial
Akute HIV-Infektion 33, 36, 87
Albendazol 443
Aldara ..... Siehe Imiquimod
Aldesleukin ..... Siehe Interleukin-2
Alkalische Phosphatase 250
Alkohol 190
Alkoholmissbrauch
Polyneuropathie 632
Allergie 206, 275
Alopezie 280
Alovudin 132
Alpträume 113, 273
Ambisome ..... Siehe Amphotericin B
AMD 070 145
AMD 3100 147
Amdoxovir 132
Amisulpirid 646
Amitriptylin 643
Amöben 514
Amphetamine 190
Amphotericin B 441, 675
Histoplasmose 439
Kryptokokkose 424
Amprenavir 99, 118, 677
Boosterung 118
Interaktionen 730
Resistenzmutationen 329
Analkarzinom 477
Analverkehr 664
Anämie 189, 206
Differentialdiagnose 490
Anämie, hämolytische 528
Antibiotika
Interaktionen 746
Antidepressiva
Interaktionen 747
Antidiabetika
Interaktionen 748
Antigenpräsentierende Zellen 74
Antigenstimulation 76
Anti-HBs 500
Antihistaminika
Interaktionen 748
Antikonvulsiva
Interaktionen 749
Antikörper 27
Antimykotika
Interaktionen 749
Antisense-Oligonucleotid 385
APC 74
Aphthen 571
Aplaviroc 147
Apolipoprotein B 287
Aprepitant 145
Apricitabine 130
Aptivus ..... Siehe Tipranavir
APV ..... Siehe Amprenavir
Arzneimittelexanthem 373, 571
Aspergillose 37, 437
Asthma bronchiale 612
Atazanavir 99, 118, 223, 569, 677
Interaktionen 731
Resistenzmutationen 330
Atevirdine 135
Atorvastatin 293
Atovaquon 678
Atripla 129, 679, 721
Attachment-Inhibitoren 139
Atypische Mykobakteriosen 405
Autoimmunerkrankungen 431

AVX-754 ..... Siehe Apricitabine
Azithromycin 590, 680
Chlamydien-Infektion 589
MAC 406
AZT 99, 102, 197, 567, 680
Interaktionen 732
PEP 669
Primärtherapie 187
Resistenzmutationen 327
AZV ..... Siehe Atazanavir

B

Babesia 514
Backbone 105
Bakterielle Pneumonie 417
BAL 372
Bartonella henselae 438
Bartonella quintana 438
Basisdiagnostik 490
Bazilläre Angiomatose 36, 438, 572
BCH-13520 132
bDNA 243
Begleiterkrankungen 189
beta-Mikroglobulin 242
Bevirimat 151
Bezafibrat 295
Bilirubin 250
Biperiden 648
BIRL 355 BS 135
Blasensprung, vorzeitig 340
Bleomycin 451
Blips 160, 162
Blutbild 250
Blutkultur 405
Blutspende 31
B-Lymphozyten 74
BMS-488043 140
BMS-561390 135
BMS-806 147
Body-Cavity-Lymphom 458
Boostern 117
Branched DNA 243
Bronchialkarzinom 480
Budding 63
Buffalo Hump 285
Burkitt-Lymphom 464

C

Caelyx ..... Siehe Doxorubicin
Calanolide A 135
Camouflage 451
Candida albicans 388
Candidose 36, 388
Cannabinoide 156
Capravirin 136
Caspofungin 389
Castleman ..... Siehe Morbus Castleman
CC-Chemokine 140
CCR5 68
Polymorphismus 70
CCR5-Antagonisten 141
CCR5mAb004 145
CCR5-Rezeptor 140
CD4-Rezeptor 67
CD4-Zellen 174, 246
Anstieg 182
Kinetik 248
natürlicher Verlauf 34
Praktische Hinweise 165
Schwangerschaft 335
Therapiestart 181
CDC 27
CDC-Klassifikation 35
Ceftriaxon 586
Cellcept ..... Siehe Mycophenol
Celsentri ..... Siehe Maraviroc
Centers for Disease Control 27
Checkliste 485
Chemokine 140
Chemokinrezeptor 68
Chlamydia trachomatis 588
Chlamydien-Infektion 588
Cholera 502
CHOP 460, 464
Cidofovir 682
CMV 385
CIDP 630
Ciprofloxacin 427
Gonorrhoe 588
Isosporiasis 440
Citalopram 642
Clarithromycin 683
MAC 406
Clindamycin 684
Toxoplasmose 379
Clomethiazol 648
Clomipramin 643
Clozapin 646
CMV 36
Polyneuropathie 632
Retinitis 36, 383, 430
CMV-Enzephalitis 623
Coactinon 135
Coccidioides immitis 513
Codon 312
Combivir 684
Compliance 160, 258

Condylomata acuminata 572, 590
Copegus .....Siehe Ribavirin
Cortison .....Siehe Kortikosteroide
Corynebakterium equi 444
Cotrimoxazol 685
  Isosporiasis 440
  PCP 373
Cotton-Wool-Herde 384
Coviracil .....Siehe Emtricitabin
Crixivan .....Siehe Indinavir
Cryptococcus neoformans 423
Cryptosporidium parvum.....420
CXCR4 68
CXCR4-Antagonisten.....141
CXCR4-Rezeptor.....140
Cyclosporin A.....154
  Organtransplantation.....559
Cymeven.....Siehe Ganciclovir
Cytidin-Analoga 100
Cytochrom P450-Enzymsystems.....117

D

D4T.....103, 197, 567, 685
  Interaktionen.....732
  Resistenzmutationen.....327
DAPD 132
Dapivirin.....136
Dapson.....686
Daraprim..... Siehe Pyrimethamin
Darunavir.....99, 118, 119, 220, 221
  Interaktionen.....733
Daunorubicin 688
  liposomal.....452
DaunoXome.....Siehe Daunorubicin
DDC.....102, 689
DDI.....102, 197, 567, 689
  Interaktionen.....733
  Laktatazidose.....278
  Resistenzmutationen.....327
Delavirdin.....99, 114, 568, 690
  Nebenwirkungen.....276
Dellwarzen.....575
Dendritische Zellen.....74
Depression 273, 639
  Compliance.....260
  Differentialdiagnose 490
  Interferon 528
Dermatologie 563
Dermatophytosen.....573
Dexelvucitabine.....132
Diabetes 97, 189
  Polyneuropathie 632
Diagnostik.....489
Diarrhoe 189, 206
Diazepam 648
Didanosin.....Siehe DDI
Diflucan .....Siehe Fluconazol
DILS 630, 631
Dioxolanthymidin.....131
Diphtherie
  Impfung.....499, 502
Directly-Observed-Therapy.....259
Diskordantes Ansprechen 164
Dizzyness.....113, 691
DLV .....Siehe Delavirdin
DMP-450 138
DOT 259
dOTC 132
Doxepin 643
Doxorubicin 690
  liposomal.....452
Doxycyclin.....586
  Chlamydien-Infektion.....589
  Syphilis 586
DPC 083 135
DPC 681 137
DPC 684 137
DPC 961 135
DPC 963 135
Drogenkonsum.....189
Drug-Monitoring 250
DSSP.....631
Durchfall.....266
  Differentialdiagnose 490
Dyslipidämie
  Proteasehemmer.....117
Dysphagie
  Differentialdiagnose 491
Dyspnoe
  Differentialdiagnose 491

E

Echinocandine 389
Ecstasy 190
Efavirenz.....99, 113, 197, 568, 691
  Hypercholesterinämien.....287
  Interaktionen.....734
  Nebenwirkungen.....273
  Primärtherapie.....187
  Resistenzmutationen.....328
Einnahmemodalitäten 188
Einsichtsfähigkeit 647
Einwilligungsfähigkeit.....647
ELISA 27, 48
Elvitegravir 149
Elvucitabine 131

Emend.....Siehe Aprepitant
Emivirin.....135
Emtricitabin.....99, 104, 192, 197, 692
Interaktionen.....735
Endokarditis.....598
Enfuvirtide.....Siehe T-20
Nebenwirkungen.....279
Enterocytozoon bieneusi.....442
Entry-Inhibitoren.....138
env.....64
EnzephalopathieSiehe HIV-Enzephalopathie
Epidemie.....27
globale.....40
Epidemiologie.....37
Deutschland.....39
Epivir.....Siehe 3TC
Eradikation.....63
Erbrechen.....266
Eremfat.....Siehe Rifampicin
Ergotaminderivate
Interaktionen.....750
Erhaltungstherapie.....215
Erstgespräch.....485
Erypo.....Siehe Erythropoetin
Erythromycin.....438, 586
Erythropoetin.....693
Escape-Mutanten.....79
Ethambutol.....694
MAC.....406
Etravirin.....134, 324
Eusaprim.....Siehe Cotrimoxazol
Exanthem
Differentialdiagnose.....491

F

FDC-Netzwerk.....76
FddA.....132
Fettverteilungsstörungen.....285
Fibrate.....295
Fieber
Differentialdiagnose.....492
Filgrastim.....Siehe G-CSF
Fixer.....30
Flowzytometrie.....246
FLT.....132
Fluconazol.....697
Kokzidioidomykose.....441
Flucytosin
Kryptokokkose.....424
Fluoxetin.....642
Fluvoxamin.....642
Follikulitiden
akneiforme.....571
Fomivirsen.....385
Fosalvudine.....131
Fosamprenavir.....
.....99, 118, 120, 223, 569, 696
Interaktionen.....735
Primärtherapie.....187
Foscarnet.....698
CMV.....385
Mononeuritis multiplex.....634
Foscavir.....Siehe Foscarnet
Fozivudine.....131
FP-21399.....147
Frühgeburt.....340
FSME
Impfung.....502
FTA-ABS.....585
Funduskopie.....250, 383
Fusions-Inhibitoren.....147
Fuzeon.....Siehe T-20

G

gag.....64
gag-pol-Polyprotein.....116
Gammahydroxybutyrat.....190
Ganciclovir.....698
CMV.....384
Mononeuritis multiplex.....634
Gastrointestinale Beschwerden.....265
GBV-C.....539
GB-Virus-C.....539
G-CSF.....154, 699
Gelbfieber
Impfung.....502
Gemfibrozil.....293, 295
Genomäquivalente.....242
Geschlechtskrankheiten.....30
Geschmacksveränderung
Differentialdiagnose.....492
Gewichtsverlust
Differentialdiagnose.....492
Glomerulonephritis.....521, 545, 548
Glucose.....250
GM-CSF.....154
Gonorrhoe.....587
GOT.....250
gp120.....63
gp41.....63
GPT.....250
Granocyte.....Siehe G-CSF
GS 4338.....137
GS 7340.....132
GS 9005.....137

GS 9137 .....Siehe Elvitegravir
GSK 364735 150
Guanosin-Analogon.....100
Guillain-Barré-Syndrom.....431
akut 629
chronisch.....629
Gürtelrose 411
GW420867X.....136
GW5634.....135
GW8248.....136
Gynäkologische Untersuchung.....250

H

Haarleukoplakie.....576
HAART 96
Dermatologie 566
Kinder 349
Lymphome.....463
Monitoring 242
Resistenzen 309
Schwangerschaft.....335
umstellen.....206
Haemophilus influenzae
Impfung.....502
Halluzinationen.....644
Haloperidol 648
Hämophilus ducreyi.....589
Hämophilus influenza.....417
Harter Schanker 585
Hauterkrankungen 563
Hautfaltendickemessungen.....291
HBV.....531
HBY-097 136
HCV.....519
HCV-RNA 520, 527
Helfer-Zellen .....Siehe CD4-Zellen
Hepatitis A
Impfung.....502
Hepatitis B 189, 531
Immunrekonstitutionssyndrom 430
Impfung.....500, 502, 533
Therapie 533
Hepatitis C 189, 519
Epidemiologie.....519
Genotypen.....520
Immunrekonstitutionssyndrom 430
Therapie 523
Transmissionswege.....519
Hepatitis G Virus 539
Hepatotoxizität.....189, 206, 268
Herpes simplex-Infektion 36, 409
Immunrekonstitutionssyndrom 430
Herpes zoster 36, 573
Immunrekonstitutionssyndrom 430
Herpes zoster-Infektion 411
Herzinsuffizienz.....594
Herzrhythmusstörungen.....597
HHV-8 447
Histoplasma capsulata 439
Histoplasma capsulatum 513
Histoplasmose.....36, 37, 439
HIV-1 63
HIV-2 63
HIVAN ..... Siehe Nephropathie
HIV-Enzephalopathie 36, 621
HIV-Exanthem
akut 571
HIVID ..... Siehe DDC
HIV-Infektion
Prävention, perinatal 340
HIV-Medizin
Geschichte.....95
HIV-Test 47
Schnelltests 51
HLA-System 77
HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren .....
.....Siehe Statine
Hodenkarzinome.....479
HSR 276
HSV 409
Hu5A8 139
Humanes Herpesvirus 8.....447
Humorale Immunantwort 81
Husten
Differentialdiagnose 493
Hydroxyurea 155
Hypalbuminurie 545
Hypercholesterinämie.....286
Hyperlipidämie 286
Hypersensitivitätsreaktion 276, 674
Hypertonus.....189
Hypertriglyzeridämie.....286
Hypnotika 190
Hyptonika
Interaktionen.....752

I

Idiopathische thrombozytopene Purpura
.....36
IDV ..... Siehe Indinavir
IFNγ 287
Ikterus 493
IL-6 76
Imipramin 643
Imiquimod 591
Immunglobuline.....634

Immunrekonstitution 248
Immunrekonstitutionssyndrom ...166, 429
Immunsuppressiva
  Interaktionen 752
Immuntherapie 152
Impfung 76, 163
INCB9471 144
Indinavir 99, 120, 197, 280, 569, 700
  Boosterung 118
  Interaktionen 737
  Nebenwirkungen 272, 550
  PEP 669
  Resistenzmutationen 329
Infektionswahrscheinlichkeit 663
Influenza
  Impfung 500, 502
Injection Side Reactions 280
Insulinresistenz 286
Integrase 72
Integrase-Inhibitoren 148
Interaktionen 729
  HAART 190
Interferon alpha 701
  Kaposi-Sarkom 451, 453
Interferon beta 591
Interleukin-12 153
Interleukin-15 153
Interleukin-2 .....80, 152, 702
Interleukin-7 153
Intrazelluläre Phosphorylierung 100
Intron ..... Siehe Interferon alpha
Invirase ..... Siehe Saquinavir
IRS 429
Isentress ..... Siehe Raltegravir
Isoniazid 703
Isospora belli 440
Isosporiasis 36, 37, 440
Isozid ..... Siehe Isoniazid
Itraconazol 704
  Histoplasmose 439
  Penicillium marneffei 444

J

Jarisch-Herxheimer-Reaktion 586
JCV 413
JC-Virus 413
JE-2147 137
JTK-303 149
Juckreiz 576

K

Kachexie
  Polyneuropathie 632
Kaletra ..... Siehe Lopinavir
Kalziumantagonisten 605
Kaposi-Sarkom 36, 447
Kardiovaskuläres Risiko 285
Keimzelltumoren 479
Kivexa 705
Klacid ..... Siehe Clarithromycin
Klassifikation .. Siehe CDC-Klassifikation
Klebsiellen 417
klinische Endpunkte 166
KNI-272 137
KNI-764 137
Knochenmarksaspiration 405
Knochennekrosen 274
Kobalt-Bestrahlung 451
Koinfektionen HIV/HBV 531
Koinfektionen HIV/HCV 519
Kokzidioidomykose 36, 610
Konstitutionelle Symptome 36
Kontrazeptiva 190
Kopfschmerzen
  Differentialdiagnose 494
Korezeptor 68
Korezeptorantagonisten 140
Körperliche Untersuchung 249
Kortikosteroide 155
Kosten-Reduktion 254
KP-1461 131
Krampfanfall
  Differentialdiagnose 494
Kreatinin 250
Kreuzresistenz 111, 312
KRH-3140 145
KRH-3955 145
Kryochirurgie 451
Kryoglobulinämie, systemische 521
Kryptokokkose 36, 423, 624
Kryptosporidiose 36, 420
Kynostatin 137

L

Labor 486
Laktatazidose 206, 278
  NRTIs 100
Lamivudin ..... Siehe 3TC
Langzeitüberlebende 77, 79
LDH 250
LDL 286
Lebensalter 35
Lebensqualität 159
Leberbiopsie 521
Leberfibrose 524

LebertransplantationSiehe Organtransplantation
Leishmaniose 37, 513
Immunrekonstitutionssyndrom 430
Lenograstim ..... Siehe G-CSF
Lentiviren 63
Leucomax ..... Siehe Malgramostim
Levomepromazin 648
Lexiva ..... Siehe Fosamprenavir
Lichttherapie 643
Lipase 250
Lipide 250
Lipidsenker
Interaktionen 756
Lipoatrophie 285
NRTI 100
Lipodystrophie 285
bei Therapieerfolg 207
Chirurgische Maßnahmen 293
Historie 97
kardiovaskuläres Risiko 287
NRTI 100, 289
Pathogenese 289
Prävalenz 286
Proteasehemmer 117, 290
Therapie 292
Lipoproteins (a) 287
Listeriose 36
Litalir ..... Siehe Hydroxyurea
Lobucavir 132
Lodenosin 132
Logstufen 242
Lopinavir 99, 121, 197, 221, 223, 569, 705
Boosterung 118
Interaktionen 738
PEP 669
Primärtherapie 187, 194
Resistenzmutationen 329
Lorazepam 648
Loviride 136
LPV ..... Siehe Lopinavir
LSD 190
LTNP 79
LTR 64
Lues ..... Siehe Syphilis und Neurolues
Lungenemphysem 612
Lungenerkrankungen 609
Lupus erythematodes 431
Lymphadenopathie 36
Differentialdiagnose 494
Lymphatisches Gewebe 76
Lymphom 457, 632
Burkitt 36
immunoblastisch 36
kutan, maligne 574
Morbus Castleman 474
Morbus Hodgkin 471
systemische NHL 458
zerebral 36

M

MabThera ..... Siehe Rituximab
MAC 405, 429
Makrophagen 74
Malariaprophylaxe 510
Maligne Lymphome .... Siehe Lymphome
Malnutrition
Polyneuropathie 632
Maraviroc 143, 707
Marcumar 190
Marihuana 190
Masern 512
Impfung 502
Maturations-Inhibitoren 151
Mavid ..... Siehe Clarithromycin
Meldepflicht 59
Melperon 648
Membranfusion 71
Meningeosis lymphomatosa 630, 632
Meningokokken
Impfung 503
Metformin 293, 295
Methadon
Interaktionen 753
Migränemittel 190
Mikrosporidiose 37, 442
MIP 140
MIP-1ß 68
MIP-1α 68
Mirtazapin 641
Mitochondriale Toxizität 97
NRTIs 100
MIV-150 136
MIV-210 132
MIV-310 132
MK-0518 ..... Siehe Raltegravir
MKC-442 135
Molgramostim 154
Mollusca contagiosa 575
Monitoring 242
Monitoringsystem, elektronisch 259
Mononeuritis multiplex 630
Monotherapie 198
Morbus Basedow 431
Morbus Castleman 474
Morbus Hodgkin 37, 471

Morbus Reiter 577
Mozenavir 138
M-Tropismus 68
Mumps
Impfung 503
Murabutide 155
Mutation 310
Mutationsrate 309
Mutter-Kind-Übertragung ....
.... Siehe Transmission
Myambutol .... Siehe Ethambutol
Mycobacterium avium complex ...36, 405
Mycobacterium genavense 405
Mycobacterium kansasii 405
Mycobacterium xenopi 405
Mycobutin .... Siehe Rifabutin
Mycophenol 156
Myelopathie 625
Myelotoxizität
NRTIs 100
Mykoplasmen 417
Mykosen
endemische 513
Myokardinfarkt 189
Myokarditis 598
Myopathien 637

N

Nachtschweiß 495
Nachweisgrenze 243
virologischer Erfolg 160
Nadelstichverletzung 519
NAMs 316
NASBA 55, 243
Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion.33
nef 64, 65
Neisseria gonorrhoea 587
Nelfinavir 99, 121, 129, 197, 569, 708
Interaktionen 739
PEP 669
Resistenzmutationen 329
Neoplasie
anale intraepitheliale 575
Neopterin 242
Nephrolithiasis 206
Nephropathie
HIV-assoziiert 547
Indinavir 550
Nephroprotektion 545
Neulasta .... Siehe Pegfilgastrim
Neupogen .... Siehe G-CSF
Neuroleptika
atypisch 645
Interaktionen 754
Neurolues 586, 623
Neurosyphilis .... Siehe Neurolues
Nevirapin 99, 112, 197, 568, 709
Interaktionen 740
Nebenwirkungen 276
Primärtherapie 187
Resistenzmutationen 328
Therapiewechsel auf 208
NF-kB 73
NFV .... Siehe Nelfinavir
NHL .... Siehe Lymphom
Nicavir .... Siehe Phosphazid
Nicht-Nukleosidische Reverse-
Transkriptase-Inhibitoren 110
Nierenerkrankungen 189
Niereninsuffizienz 206, 551
Nierenkomplikationen 272
Nierentransplantation....
.... Siehe Organtransplantation
NNRTI 99, 197
Historie 96
Resistenzen 319
Schwangerschaft 338
NNRTI-Hypersusceptibility 225
Non-Hodgkin-Lymphom Siehe Lymphom
Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
....641
Norvir .... Siehe Ritonavir
Nosokomiale Pneumonien 417
NRTI 99, 100, 197
Resistenzen 316
Schwangerschaft 338
Nucleic Acid Sequence-Based
Amplification 243
Nuke-Backbone 197
Nukes .... Siehe Nukleosidanaloga
Nuke-Sparing 197
Nukleosidanaloga 100, 188
Mutationen 316
Nukleotid 312
NVP .... Siehe Nevirapin

O

Oedeme
Differentialdiagnose 495
Ofloxacin
Chlamydien-Infektion 589
OHL 388, 576
Olanzapin 646
Opportunistische Infektionen 369
Orale Haarleukoplakie 36, 388
Orale Kontrazeptiva

Interaktionen 754
Organtransplantation 557
Ösophagitis 388
Ösophagogastroduodenoskopie 388
Osteopenie 275
Osteoporose 275

P

p24 ....63, 242
PA-457 151
Paclitaxel 452
Pankreatitis 270
DDI 206, 689
NRTIs 100
Panzytopenie 277
Papulöse Dermatosen 576
Parästhesien
Differentialdiagnose 495
Paronychie 280, 579
Paroxetin 642
Pathophysiologie 63
PCP 371
PCR 55, 243
Pegasys .... Siehe Interferon alpha
Pegfilgastrim 154
PegIntron .... Siehe Interferon alpha
Pellets 385
Penicillium marneffei 37, 444, 513
Pentacarinat .... Siehe Pentamidin
Pentamidin 711
Inhalationen 374
PEP
Indikation 665
Perikarderguss 596
Perikarditis 598
Perikardtamponade 598
Periphere Neuropathie 36
Perivaskulitis 598
Pertussis
Impfung 503
Phosphazid 132
Phosphodiesterase-5-Inhibitor 606
Phosphodiesterase-Hemmer
Interaktionen 755
PI .... Siehe Proteasehemmer
PI-Kombinationen 117
PL-100 137
Plasmapherese 634
Plasmavirämie 76, 211
PML 36, 413
Immunrekonstitutionssyndrom 430
Pneumocystis-Pneumonie 36, 371
Pneumokokken 417
Impfung 499, 503
Pneumonie
bakteriell 611
lymphoid interstitiell 612
Pneumonie, bakteriell 36
Pneumovax 418
PNU 142721 136
PNU-140690 123
pol 64
Poliomyelitis
Impfung 503
Polyneuropathie 189
medikamentös-toxisch 631
NRTIs 100
periphere 272
Polyneuroradikulitis 630
Polyomavirus 413
pp65-Antigen 384
Präkursormoleküle 73
Pravastatin 293
Prednison 634
Prezista .... Siehe Darunavir
Primäre ZNS Lymphome 468
Primärtherapie 188
auf einen Blick 187
problematische 200
Primary-Effusion-Lymphom 465
Pro-140 144
Pro-542 147
Progression 35
unter HAART 183
Progressive multifokale
Leukoenzephalopathie .... Siehe PML
Prokine .... Siehe Sargramostim
Prokinetika 190
Proleukin .... Siehe Interleukin-2
Prostazyklin 605
Proteasehemmer 95, 99, 116, 188, 197
Resistenzen 319
Protease-Inhibitoren Siehe
Proteasehemmer
Proteinurie 545
Provirale DNA 72
Pruritus 576
Pseudomonas aeroginosa 417
Psoriasis 577
Psychiatrische Akutsituationen 646
Psychiatrische Erkrankungen 639
Psychose 189, 644
Psychotherapie 640
Pulmonale Hypertonie 601
PVP-Jodlösung 667
Pyrimethamin 712

Q

QUALY 254
Quasispezies 74
Quetiapin 646

R

R5-Viren 140
Racivir 132
Raltegravir 149
Rantes 68
RANTES 140
Rebetol ....Siehe Ribavirin
Rebound 231
Reboxetin 641
Reisen 509
  Impfungen 510
Remune 154
Replikationszyklus 67
Rescriptor ....Siehe Delavirdin
Reservoir 169
Resistenz 309
  Bestimmung 309
  Entwicklung 232
  Fusionsinhibitoren 324
  Mechanismen 312
  NNRTIs 319
  PIs 319
  Tabellen 327
  Test, genotypisch 310
  Test, phänotypisch 310
Retinoide 451
Retrovir ....Siehe AZT
rev 64
Reverse Transkriptase 100
  Irrtumsrate 74
Reverse Transkription 72
Reverset 132
Reyataz ....Siehe Atazanavir
RGV ....Siehe Raltegravir
Rhodococcus equi 444
Rhodokokken 444
Ribavirin 713
Rifa ....Siehe Rifampicin
Rifabutin 714
  MAC 406
Rifampicin 716
Rilpivirin 135
Risikoschwangerschaft 343
Risperidon 647
Ritonavir 99, 122, 569, 717
  Boostersubstanz 118
Rituximab 461
RO033-4649 138
Rochalimaea 438
Roferon ....Siehe Interferon alpha
Röntgenweichstrahltherapie 451
Rosiglitazone 296
Röteln
  Impfung 503
Routine-Checks 249
RT-PCR 243
RTV ....Siehe Ritonavir

S

Salmonellen-Septikämie 36, 427
Salvage-Therapie 220
Sandimmun ....Siehe Cyclosporin A
Saquinavir 99, 122, 223, 569, 718
  Boosterung 118
  Interaktionen 741
  Primärtherapie 187
  Resistenzmutationen 329
Sargramostim 154
Säureblocker
  Interaktionen 755
SC-52151 138
SC-55389A 138
Schanker
  harter 585
SCH-C 147
SCH-D ....Siehe Vicriviroc
Schilddrüsenfunktionsstörung 529
Schizophrenie 644
Schlafentzug 643
Schlafstörungen 273
Schleimhauterkrankungen 563
schnelle Elektronen 451
Schnittverletzungen 663
Schwangerschaft 335
SDF-1 ....68, 140
Seborrhoische Dermatitis 578
Sectio, elektiv 343
Sedativa 190
Sehstörungen
  Differentialdiagnose 496
Sempera ....Siehe Itraconazol
Serotonin-Noradrenalin-
  Wiederaufnahmehemmer 641
Sertralin 642
Sex 29
  oral 664
Sexuell übertragbare Erkrankungen ....
  ....30, 591
Shedding 63
Sifuvirtide 147
Skabies 578

SM-309515 137
Sobelin .... Siehe Clindamycin
Soor-Ösophagitis 388
SPD-754 ....Siehe Apricitabine
SPD-756 132
SPD-761 132
SPI-256 137
Spikes....73
Sporothrix schenkii....513
SQV .... Siehe Saquinavir
SSRI....641
Stammzelltransplantation 463
Stampidin....132
Staphylococcus aureus....417
Statine 190, 295
  Interaktionen 756
Stavudin .... Siehe D4T
STDs 591
Steroide....Siehe Kortikosteroide
STI
  bei Multidrug-Resistenzen....234
  Patientenwunsch 235
Stichverletzungen 663
Stiernacken 285
Stillen....29, 340
Strahlentherapie....451, 470
Strongyloides stercoralis....514
Substanzklassen 99
Sulfadiazin 719
  Toxoplasmose 379
Surrogatmarker 242
Sustiva .... Siehe Efavirenz
Sweet-Syndrom 431
Syphilis 578, 585

T

T-1249 147
T-20 ....126, 279, 569, 720
  Resistenzmutationen 330
T-649 147
Taillenumfang
  Messung....291
TAK-220....144, 147
TAK-779....147
Talking down....646
TAMs....316
tat 64
TDF....Siehe Tenofovir
TDM 250
Tebesium .... Siehe Isoniazid
Tenofovir 99, 104, 197, 551, 568, 721
  Interaktionen 743
  Nebenwirkungen....271
  Primärtherapie....187
  Resistenzmutationen 327
Tetanus
  Impfung....499, 503
T_H1-Antworten 80
Therapeutisches Drug-Monitoring 250
Therapie
  alternierend 198
  Beginn....174
  Erfolg, immunologisch 163
  Erfolg, klinisch 166
  Erfolg, virologisch 159
  Prinzipien....159
  Umstellung....206
  Umstellung, Nebenwirkungen 206
  Versagen, immunologisch 163
  Versagen, klinisch....166
  Versagen, virologisch 159, 211
  Ziele 159
Therapieplan 260
Thrombozytopenie....615
  Differentialdiagnose 496
Thymidin-Analoga....100
Thymidinanaloga-Mutationen 316
Thymopoiese 248
Thymusdegeneration 165, 248
Tipranavir 123, 221, 722
  Boosterung....118
  Interaktionen....744
  Resistenzmutationen....330
TMC 114....323
TMC 120....136
TMC 125.... Siehe Etravirin
TMC 126....138
TMC 278.... Siehe Rilpivirin
TMC-114 .... Siehe Darunavir
TNFα....76, 287
TNX 355 139
Tollwut
  Impfung....503
Toxoplasma gondii 378
Toxoplasmose....36, 378, 623
  Immunrekonstitutionssyndrom....430
TPHA....585
TPV....Siehe Tipranavir
TR-290999....147
TR-291144....147
Transmission....29, 70
  Blut 31
  Mutter-Kind 30
  PEP 663
  perinatal 340
  Prophylaxe, intra partum 342
  Prophylaxe, postnatal....344

Prophylaxe, Schwangerschaft.....341
resistente HIV-Stämme.....313
Trapping.....77
Treponema pallidum.....585
Triple-Nuke.....195
Trizivir.....724
Tropismusshift.....141
Truvada.....99, 721, 724
Trypanosoma cruzi.....514
T-Tropismus.....68
Tuberkulin-Hauttest.....486
Tuberkulose.....36, 177, 391, 513
Immunrekonstitutionssyndrom.....429
Impfung.....503
Polyneuropathie.....632
Tuberkulostatika
Interaktionen.....758
Turnover.....63
Typhus
Impfung.....503

Ü

Übelkeit.....206, 266
Übertragung.....Siehe Transmission
Überwintern.....226, 228
UK-201844.....151
UK-427,857.....Siehe Maraviroc
Ulcus molle.....589
Ultreon.....Siehe Azithromycin
Unguis incarnatus.....579
Untersuchung.....486
dermatologische.....565

V

Vaginalverkehr.....664
Vakzine.....63
Valcyte.....Siehe Valganciclovir
Valganciclovir.....725
Varizellen.....411
Impfung.....503
Vaskulitis.....521, 598, 630, 631
Venlafaxin.....641
Vfend.....Siehe Voriconazol
Vicriviroc.....144
Videx.....Siehe DDI
vif.....64
Viracept.....Siehe Nelfinavir
Viramune.....Siehe Nevirapin
Viread.....Siehe Tenofovir
Viruskopien.....242
Viruslast.....87, 181, 242
Frauen.....243
Kinetik.....244
Natürlicher Verlauf.....34
Praktische Hinweise.....165
Rebound.....231
Schwangerschaft.....335
Therapiebeginn.....174, 181
über der Nachweisgrenze.....212
Virusreservoir.....76
Virussuppression.....211
Virustatika
Interaktionen.....759
Vistide.....Siehe Cidofovir
Vitritis.....383
VLDL.....286
Voriconazol.....726
Candidosen.....389
Vortherapie.....228
vpr.....64, 65
vpu.....64
VZV-Enzephalitis.....411, 624

W

Wachstumshormone.....293
rekombinant.....296
Wahnphänomene.....644
Warthin-Starry-Silberfärbung.....438
Wasting-Syndrom.....36, 97
Wellvone.....Siehe Atovaquon
Wildtyp-Virus.....310
Windpocken.....Siehe VZV
Wirtsfaktoren.....63

X

X4-Shift.....142
X4-Viren.....140
Xerodermie.....579

Z

Zalcitabin.....Siehe DDC
Zerit.....Siehe D4T
Zervikale Dysplasie.....36
Zervix-Karzinom.....36, 37
Ziagen.....Siehe Abacavir
Zidovudin.....Siehe AZT
Ziprasidon.....647
Zirrhose.....Siehe Organtransplantation
Zithromax.....Siehe Azithromycin
Zoster.....411
Zosterneuralgien.....412
Zovirax.....Siehe Aciclovir
Zytomegalie-Viren.....Siehe CMV
Zytotoxische T-Zellen.....65